EXPOSÉ DES TITRES

ET DE

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr L. NATTAN-LARRIER



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1910

TITRES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Docteur en médecine (1901).
Lauréat de la Faculté de Médecine, médaille d'argent (1902).
Chef de Laboratoire adjoint à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1901).
Chef de Clinique adjoint à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1902).
Chef de Laboratoire titulaire à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1903).
Chef de Clinique titulaire à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1904).
Rappelé en exercice comme chef de Clinique et chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu (1905-1908).
Admissible au concours d'agrégation de médecine (1907).

HOPITAUX DE PARIS

Externe des hôpitaux (1894).
Interne des hôpitaux (1897).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société anatomique.
Ancien Secrétaire et Vice-président de la Société anatomique.
Secrétaire de la Société de médecine et d'hygiène tropicale.
Membre de la Société de pathologie exotique.

ENSEIGNEMENT

Conférences d'Anatomie pathologique (laboratoire de M. le Professeur Cornil) (1899-1901).

Conférences de Clinique à l'Hôtel-Dieu (service de M. le Professeur Dieulafoy) (1900-1908).

Conférences de Bactériologie et d'Anatomie pathologique (service de M. le Professeur Dieulafoy) (1900-1808).

Cours de vacances de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908).

INTRODUCTION

Pendant les neuf années (1900-1908) où j'ai eu l'honneur d'être tour à tour l'interne, le chef de laboratoire, et le chef de elinique de M. le Professeur Dieulafoy, j'ai pu participer régulièrement, sous la dircetion de mon maître, à l'enseignement de la Clinique médieale de l'Hôtel-Dieu, eonférenees du mereredi, démonstrations de laboratoire, eours de vacances, etc. Une partie de ces travaux ont été publiés, ils seront résumés ici : je m'y suis toujours efforcé de donner tous mes soins à la séméiologie et à l'étude clinique des syndromcs morbides, mais je n'ai jamais négligé ni l'emploi des techniques de laboratoire, ni l'étude de l'anatomie pathologique. J'ai essayé ainsi de me rapprocher de la méthode de mon maître, qui a toujours été l'inspirateur de mes études et le guide de mes reeherehes.

C'est auprès de mon regretté maître Charrin que j'ai entrepris mes travaux de pathologie générale sur la transmission héréditaire des infections maternelles. Ces études, commencées au laboratoire de la Maternité, se poursuivirent ensuite dans celui de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu et à la Faculté de médecine, où mes maîtres, MM. Cornil et Letulle, m'ouvrirent leurs laboratoires et m'assoeièrent à leurs travaux.

Mes reeherehes de pathologie tropicale, commencées dans le

laboratoire de M. le Professeur Dieulafoy, se sont continuées à l'Institut Pasteur. M. Metchnikoff m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son service et M. Laveran a bien voulu m'encourager de ses conseils.

Je résumerai dans une série de chapitres mes travaux de clinique, mes études de laboratoire, mes recherches de pathologie expérimentale. La première partie de cet exposé sera consacrée à la pathologie générale des infections : hérédité, méthodes de diagnostic, prévention des infections. La deuxième partie sera réservée à la pathologie des organes. Dans chaque chapitre nous mettrons au premier plan nos descriptions sémiologiques, puis viendront les travaux d'anatomie pathologique, de bactériologie et enfin de pathologie expérimentale.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Technique de l'ablation du canal thoracique. — *Soc. anat.*, 5 mars 1897.
2. Cancer du canal thoracique (en collaboration avec M. Decloux). — *Soc. anat.*, 5 mars 1897.
3. Lithiase totale des voies biliaires (en collaboration avec M. J.-Ch. Roux). — *Soc. anat.*, 30 avril 1897.
4. Lipome du duodénum (en collaboration avec M. J.-Ch. Roux). — *Soc. anat.*, 7 mai 1897.
5. Ictère infectieux et névrite périphérique (en collaboration avec M. J.-Ch. Roux). — *Arch. générales de méd.*, mai 1897.
6. Kystes multiples des voies urinaires. — *Soc. anat.*, 21 mai 1897.
7. Symphyse tuberculeuse du péricarde (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). — *Soc. méd. des Hôp.*, 28 mai 1897.
8. Tuberculose du cœur. — *Soc. anat.*, 28 mai 1897.
9. Du surmenage par bicyclette (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). — *Soc. méd. des Hôp.*, 11 juin 1897.
10. Le Diabète expérimental et le diabète humain (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). — *Gaz. des Hôp.*, 12 novembre 1898.
11. Le mérycisme. — *Gaz. des Hôp.*, 13 novembre 1897.
12. Foie alcoolique pigmenté (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 26 novembre 1897.
13. Tubercule de la veine cave et tuberculose aigue (en collaboration avec M. Weinberg). — *Soc. anat.*, 21 juin 1898.
14. Région vatérienne du duodénum et ampoule de Vater (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 24 juin 1898.
15. Anatomie et histologie de l'ampoule de Vater (en collaboratiou avec le Dr Letulle). — *Arch. de méd. et de chir.*, juin 1898.
16. Kyste congénital du cou (en collaboration avec le Dr Porak). — *Soc. d'obstétrique et de gynécologie*, juillet 1898.

17. Cancer du canal thoracique (en collaboration avec le Dr A. Mathieu). — *Soc. méd. des Hôp.*, 8 décembre 1898.
18. Tumeurs fibreuses de la rate. — *Soc. anat.*, 13 janvier 1899.
19. Mécanisme des détériorations organiques provoquées chez les descendants sous l'influence des tares des ascendants (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Soc. de Biol.*, 18 février 1899.
20. Mécanisme des tares développées chez les descendants sous l'influence des maladies des ascendants (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, mars 1899.
21. Lésions des descendants des tuberculeux (en collaboration avec le Pr Charrin). — *Soc. de Biol.*, juin 1899.
22. Rupture d'un anévrysme de la crosse de l'aorte dans la bronche gauche. Hémorragie en deux temps. Etude des lésions pulmonaires. — *Soc. anat.*, 7 juillet 1899.
23. Malformations multiples, rétrécissement du duodénum, dilatation de l'œsophage, etc. — *Soc. anat.*, 24 décembre 1899.
24. Les cancers du duodénum. — *Gaz. des Hôp.*, décembre 1899, nos 137 et 139.
25. Cancer du canal thoracique et ascite chyleuse. — *Bull. méd.*, mai 1900.
26. Maladie d'Addison : accidents suraigus simulant une péritonite. — *Soc. méd. des Hôp.*, 27 août 1900.
27. Examen histologique du placenta dans un cas de grossesse interstitielle (en collaboration avec M. Audion). — *Soc. anat.*, 5 juin 1900.
28. Injections de sérum antidiphtérique faites dans un but prophylactique à des enfants atteints de rougeole (en collaboration avec le Dr Netter). — Congrès de 1900 : section de Médecine de l'Enfance, p. 425.
29. Les cancers du canal thoracique et des lymphatiques afférents. — Congrès de 1900 : Section d'Anatomie pathologique, séance du 3 août. — In *Bull. méd.*, p. 804.
30. Réactions du foie du cobaye nouveau-né sous l'influence des infections maternelles. — *Soc. de Biol.*, 9 novembre 1900.
31. Mammite tuberculeuse expérimentale du cobaye. — *Soc. de Biol.*, 1er décembre 1900.
32. Fonction sécrétoire du placenta. — *Soc. de Biol.*, 21 décembre 1900.
33. Hygroma à gonocoques (en collaboration avec M. Griffon). — *Revue de méd.*, 10 janvier 1901.
34. La fonction sécrétoire du placenta (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Journ. de Gynéc.*, juin 1901.
35. Les premiers stades de l'hérédité pathologique maternelle, recherches histologiques. — *Thèse* de la Faculté de méd. de Paris, C. Naud, éditeur, 1901.

36. Méningite cérébro-spinale consécutive à une otite à pneumocoque (en collaboration avec M. Stanculeano). — *Progrès méd.*, 7 septembre 1901.
37. Arthrite pneumococcique (en collaboration avec M. Griffon). — *Soc. anat.*, 8 novembre 1901.
38. Identification de certains éléments constitutifs du thymus. I. Le corpuscule de Hassal (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, 3 mai 1902.
39. Identification des éléments constitutifs du thymus. II. Les myélocytes basophiles (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, 10 mai 1902.
40. Etat des capillaires biliaires intra-trabéculaires dans les lésions du foie (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, 6 juin 1902.
41. Etat des capillicules biliaires à l'état normal et pathologique (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, juillet 1902.
42. De l'influence des infections maternelles sur le développement des cataractes congénitales (en collaboration avec M. Monthus). — *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902.
43. Cirrhose hépatique chez le lapin, hémorragie péritonéale mortelle à la suite d'une légère intoxication. — *Soc. anat.*, 31 octobre 1902.
44. Recherche de la nature tuberculeuse d'un exsudat par l'inoculation dans la mamelle d'un cobaye en lactation (en collaboration avec M. Griffon). — *Soc. de Biol.*, 14 février 1903.
45. Cytodiagnostic des pleurésies cancéreuses. — *Soc. anat.*, 8 mai 1903.
46. Carcinose gastrique et rectale généralisée à l'intestin grêle, — *Soc. anat.*, 5 juin 1903.
47. Tuberculose du cæcum. — *Soc. anat.*, 12 juin 1903.
48. La graisse, le glycogène et l'activité cellulaire du foie des nouveau-nés. — *Soc. de Biol.*, 27 juin 1903.
49. Granulie de l'utérus. — *Soc. anat.*, 30 octobre 1903.
50. Tuberculose primitive du cæcum. — *Soc. anat.*, 11 décembre 1903.
51. Formation de la graisse dans le foie du fœtus. — *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1903.
52. Syndrome et maladie de Bonnier (en collaboration avec M. Maillard). — *Arch. gén. de Méd.*, 1903.
53. Un cas de chorée de l'adulte (en collaboration avec M. Crouzon). — *Trib. méd.*, 1903.
54. Tuberculose et gestation. — *Rev. de la Tuberc.*, 1903.
55. Paralysie unilatérale du voile du palais chez un tuberculeux (en collaboration avec M. Crouzon). — *Rev. de la Tuberc.*, 1903.
56. Un cas d'arthrite à gonocoques. — *Arch. gén. de Méd.*, 1903, n° 13.

57. Diagnostic de la tuberculose par l'inoculation intramammaire. — *Presse méd.*, janvier 1904.
58. Etude des liquides tuberculeux par la tuberculine-réaction indirecte. — *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1904.
59. La tuberculose mammaire, un procédé pour la recherche des bacilles tuberculeux. — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, mars 1904.
60. Des nouveaux procédés de diagnostic par la tuberculine. — *Presse méd.*, 13 avril 1904.
61. Les myélocytes basophiles du foie fœtal. — *Soc. de Biol.*, 23 avril 1904.
62. Diagnostic des méningites par inoculation intramammaire. — *Rev. de la Tubercul.*, juin 1904.
63. Tissu myéloïde du foie fœtal. — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, novembre 1904.
64. Pleurésie rhumatismale et cytodiagnostic. — *Trib. méd.*, 1904.
65. Le plasmode dans le placenta normal (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Comptes rendus Soc. obst. de France*, 1905.
66. Nature de la Môle hydatiforme (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 21 janvier 1905.
67. Cytologie des pleurésies cancéreuses. — *Soc. de Biol.*, 15 avril 1905.
68. L'hydrohémolyse et la recherche des bacilles de Koch et autres microbes dans le sang (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Presse méd.*, 14 juin 1905.
69. L'hydrohémolyse et la recherche des bacilles de Koch dans le sang (étude expérimentale) (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Journ. de Phys. et de Path. expér.*, novembre 1905.
70. Conditions histologiques du placenta dans l'hérédo-contagion (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 18 novembre 1905.
71. Les adhérences placentaires (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Bull. de la Soc. obstétricale de Paris*, novembre 1905.
72. Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright. — *Presse méd.*, 7 décembre 1905.
73. La cellule rénale à l'état normal et pathologique (en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas). — *Soc. de Biol.*, 23 décembre 1905.
74. La Môle hydatiforme (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *Comptes rendus Soc. obst. de France*, 1905.
75. Le diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire. In-8°, 33 pages. Masson, éditeur, 1905.
76. Les médications préventives. Sérothérapie et bactériothérapie. In-12 de 96 pages. Baillière, éditeur, 1905.
77. Un cas d'arthrite à pneumocoque chez un nouveau-né. — *Arch. gén. de Méd.*, n° 9, 1905.

78, 79, 80, 81, 82, 83. Etudes et conférences réunies dans *Clinique et Laboratoire de l'Hôtel-Dieu, conférence du mercredi*, Masson, éditeur, 1906 :

a) Un cas de cachexie bothriocéphalique.

b) Névralgie lombo-abdominale et zona simulant une colique néphrétique.

c) Les cancers du canal thoracique.

d) Pleurésie chyliforme tuberculeuse datant de sept ans.

e) Le syndrome pseudo-appendiculaire de la maladie d'Addison.

f) Un cas de mycose hypodermique généralisé (en collaboration avec M. Loeper).

84. Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la mamelle. — *Congrès Internat. de la Tuberc.*, Paris, 1906.

85. Recherche du bacille de Koch, par l'hydrohémolyse (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Congrès Int. de la Tub.*, Paris, 1906.

86. Contributo alla diagnosi di Tuberculosi polmonare col meto della inoculazione intramammaria (en collaboration avec le Dr Ronzoni). — *Gazetta medica italiana*, n° 4, 1906.

87. Contribution à l'anatomie pathologique de la lipomatose symétrique. — *Société anat.*, 1906.

88. Autopsie d'un malade atteint de pleurésie séro-fibrineuse aiguë. Cytodiagnostic à lympbocytes. Tuberculose pleurale. — *Société anat.*, 1906.

89. Lésion linguale farcie de levures. — *Société anat.*, 1906.

90. Présence du spirochæte pallida dans le sang des syphilitiques (en collaboration avec M. A. Bergeron). — *Presse méd.*, 10 janvier 1906.

91. Présence du spirochæte pallida dans le placenta syphilitique (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 27 janvier 1906.

92. Passage du spirochæte pallida des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta syphilitique (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Soc. de Biol.*, 3 février 1906.

93. Fréquence de l'ankylostomiase au Congo français. — *Soc. de méd. tropicale*, mai 1906.

94. Un nouveau cas de trypanosomiase chez le blanc. — *Soc. méd. des Hôp.*. 27 avril 1906.

95. Valeur des exanthèmes dans la fièvre trypanosomiasique (en collaboration avec Tanon). — *Soc. de Biol.*, 21 juin 1906.

96. Rapports histologiques entre la mère et le fœtus (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, septembre 1906.

97. Diagnostic de la trypanosomiase dans la race blanche. — *Presse méd.*, 17 octobre 1906.

98. Trypanosomiase à forme exanthématique chez le blanc. — *Soc. méd. des Hôp.*, 19 octobre 1906.
99. Diagnostic du bouton d'Orient par la recherche du piroplasme (en collaboration avec M. NICOLAÏDIS). — *Soc. méd. des Hôp.*, 23 novembre 1906.
100. Un cas de chylurie filarienne. Cytodiagnostic des urines. — *Soc. anat.*, novembre 1906.
101. Un cas d'abcès dysentérique du poumon. — *Soc. de méd. tropicale*, novembre 1906.
102. Hérédo-syphilis et malformations cardiaques (en collaboration avec le Dr LETULLE). — *Soc. anat.*, 1907.
103. L'éosinophilie chez les malades atteints de filaria loa. — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1907.
104. Un cas de maladie du sommeil, traitée par l'atoxyl et le mercure. Cessation des symptômes (en collaboration avec le Dr WURTZ). — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1907.
105. Un nouveau cas d'abcès dysentérique du poumon. — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1907.
106. Nouvelle observation du filaria loa (en collaboration avec le Dr WURTZ). — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1907.
107. Le piroplasme du bouton d'Orient (en collaboration avec M. NICOLAÏDIS). — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1907.
108. Contribution à l'étude de la grossesse normale. Pénétration des cellules plasmodiales dans les parois utérines (en collaboration avec le Dr A. BRINDEAU). — *Soc. de Biol.*, 25 mai 1907.
109. Contribution à l'étude de la grossesse normale. Evolution plasmodiale des cellules extraplacentaires de Langhans (en collaboration avec le Dr A. BRINDEAU). — *Soc. de Biol.*, 8 juin 1907.
110. Nouvelle observation de filaria loa (en collaboration avec le Dr WURTZ). — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, n° 4, juillet 1907.
111. Contribution à l'histo-pathologie générale de la glande hépatique. Les capillicules biliaires intratrabéculaires (en collaboration avec le Dr LETULLE). — *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, n° 4, juillet 1907.
112. Recherches sur les mammites déterminées par les bacilles acido-résistants (en collaboration avec M. BOVERI). — *Soc. de Biol.*, 6 juillet 1907.
113. Le bouton d'Orient et son parasite. — *Presse méd.*, 19 juillet 1907.
114. Un nouveau sporothrix pathogène (en collaboration avec le Dr LEGRY.) — *Congrès de méd. de Paris* 1907, in *Presse méd.*, 19 octobre 1907.

115. Sur quelques caractères morphologiques des hématoblastes. — *Soc. de Biol.*, 28 décembre 1907.
116. Examen microbiologique de dix cas de bouton d'Orient (bouton de Bouchir) (en collaboration avec le Dr A. Bussière). — *Soc. de Path. exot.*, janvier 1908.
117. Recherches sur la lipase, l'amylase et le ferment protéolytique du placenta (en collaboration avec M. Ficaï). — *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, n° 1, janvier 1908.
118. Formule leucocytaire des sujets atteints de bouton d'Orient (en collaboration avec le Dr A. Bussière). — *Revue de méd. et d'hyg. trop.*, 1908.
119. Recherches microbiologiques et expérimentales sur le Pian (en collaboration avec M. Levaditi). — *Soc. de Biol.*, 11 janvier 1908.
120. Le placenta des éclamptiques (en collaboration avec le Dr A. Brindeau). — *L'Obstétrique*, n° 1, février 1908.
121. Nature de la môle hydatiforme (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Revue de Gyn. et de Chir. abd.*, n° 2, avril 1908.
122. Iritis et trypanosomiase chez l'homme (en collaboration avec le Dr Monthus). — *Soc. de Path. exot.*, juin 1908.
123. L'équilibre leucocytaire chez les noirs atteints de trypanosomiase (en collaboration avec le Dr Allain). — *Soc. de Path. exot.*, juin 1906.
124. Maladie du sommeil à forme médullaire, troubles mentaux et paraplégie, guérie par l'atoxyl (en collaboration avec M. Sézary). — *Soc. méd. des Hôp.*, 3 juillet 1908.
125. Les formes mentales de la maladie du sommeil. — *Congrès de la British med. Assoc.*, Sheffield, juillet 1908.
126. Traitement de l'ankylostomiase. — *Congrès de la British med. Assoc.*, Sheffield, juillet 1908.
127. La sclérose paludéenne du poumon (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Path. exot.*, juillet 1908.
128. Les tumeurs bénignes du placenta (en collaboration avec le Dr Brindeau). — *Soc. d'Obstétrique de France*, octobre 1908.
129. Sur les résultats du traitement de la trypanosomiase chez le blanc. — *Soc. de Path. exot.*, octobre 1908.
130. Recherches sur l'indice opsonique dans le diabète sucré (en collaboration avec le Dr Parvu). — *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1908.
131. Contribution à l'étude microbiologique et expérimentale du Pian (en collaboration avec M. Levaditi). — *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1908.
132. Sur les petits signes nerveux de la maladie du sommeil. — *Soc. de méd. trop.*, décembre 1908.

133. La formule leucocytaire dans la fièvre dengue (en collaboration avec le Dr Bussière). — *Rev. de Méd. et d'Hyg. trop.*, 1900.
134. Répartition des Leishmania dans le bouton d'Orient (en collaboration avec le Dr Bussière). — *Soc. de Path. exot.*, janvier 1909.
135. La réaction des lipoïdes dans la piroplasmose canine (en collaboration avec M. Levaditi). — *Soc. de Biol.*, 23 janvier 1909.
136. Recherches sur le pouvoir phagocytaire de polynucléaires éosinophiles (en collaboration avec M. Parvu). — *Soc. de Biol.*, 3 avril 1909.
137. Pénétration du spirille de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuses intactes. — *Soc. de Path. exot.*, mai 1909.
138. Essais de traitement du bouton d'Orient (en collaboration avec le Dr Bussière). — *Soc. de Path. exot.*, juin 1909.
139. Contribution à l'étude du poumon palustre. La sclérose paludéenne du sommet (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 4 juillet 1909.
140. La valeur de l'éosinophilie chez les malades porteurs de filaria loa (en collaboration avec M. Parvu). — *Arch. des Mal. du cœur*, novembre 1909.
141. Lésions du foie dans les shistosomiases humaines (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Path. exot.*, novembre 1909.
142. Sur un cas de Pian-Bois de la Guyane. Ulcère de Leishmania de la Guyane (en collaboration avec MM. Touin et Heckenroth). — *Soc. de Path. exot.*, décembre 1909.
143. Nécrose aiguë des épithéliums rénaux dans l'urémie (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. de Biol.*, 19 février 1910.
144. Les tumeurs malignes du placenta (en collaboration avec M. Brindeau). — *Rapport présenté à la Société obstétricale de France* in *l'Obstétrique*, 1910.
145. Contribution à l'histopathologie des pleurésies chroniques (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Mémoire de la Soc. anat.*, mars 1910.
146. Adénome complexe du rein (cystoadénome polymorphe congénital) (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Mémoire de la Soc. anat.*, avril 1910.
147. Sur quelques cas de névrites périphériques observés chez des sujets ayant résidé au Congo français. — *Soc. de Path. exot.*, avril 1910.
148. Lipome du rein (en collaboration avec le Dr Letulle). — *Soc. anat.*, mai 1910 (*sous presse*).

149. La formule leucocytaire dans la bilharziose urinaire (en collaboration avec M. OASSEF). — *Soc. de Méd. et d'Hyg. trop.*, avril 1910 (*sous presse*).
150. Néphrites chroniques et hyperplasies épithéliales compensatrices (en collaboration avec M. LETULLE). — *Soc. Anat.*, mai 1910 (*sous presse*).

EN PRÉPARATION

Précis d'Anatomie pathologique (en collaboration avec le Dr LETULLE). — T. I : Pathologie générale de l'inflammation et des dégénérescences; Cœur, péricarde, artères et veines, lymphatiques; Nez, larynx, trachée, bronches, poumons, plèvres, médiastin; Foie. — Masson, éditeur.

EXPOSÉ ANALYTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE DES INFECTIONS

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR L'HÉRÉDITÉ DES MALADIES MICROBIENNES

Dans une longue série de travaux nous avons essayé d'éclaircir quelques points du problème de l'hérédité pathologique. Nous avons recherché si les infections maternelles déterminent des lésions de l'organisme fœtal; nous nous sommes demandé quels sont les organes qui sont le plus fréquemment atteints chez le descendant; nous avons essayé de savoir si les altérations congénitales donnaient lieu chez le nouveau-né à des tares persistantes; nous avons enfin précisé les conditions dans lesquelles les germes figurés pouvaient passer de la mère au fœtus.

L'organisme fœtal possède une série d'organes de défense : les tissus hématopoiétiques de son foie, de sa rate, de son thymus peuvent réagir, en présence des poisons maternels, et, dans une certaine mesure, protéger encore le fœtus contre son générateur: de quelles réactions ces tissus sont-ils le siège, lorsqu'ils sont impressionnés par les infections et intoxications maternelles?

Ces actions ne sont pas toujours transitoires. L'enfant, né d'une mère malade, est déjà toujours atteint d'importantes tares morbides et est toujours aussi prédisposé à la maladie.

Les lésions héréditaires.

Les réactions de défense
(nos 30, 35, 61 et 63).

Sous l'influence des infections maternelles, alors même qu'aucun microbe ne franchit le placenta, les appareils hématopoiétiques du fœtus entrent en réaction et présentent des altérations qui varient suivant la nature de la toxine microbienne et la durée de son action. Le foie, organe qui est le premier touché, est aussi l'organe qui se modifie le plus nettement ; ses réactions peuvent porter sur la totalité de ses cellules myéloïdes, myélocytes et hématies nucléées, ou sur l'un seulement de ses éléments.

Foie. — Le foie fœtal, renfermant, intimement uni à son tissu glandulaire, tous les éléments qui constituent un tissu hématopoiétique, formera un *organe de défense* qui pourra réagir, soit par ses éléments blancs, soit pnr ses éléments rouges, contre les infections et les intoxications d'origine maternelle.

Réactions du tissu hématopoiétique du foie. — Le fois du cobaye présente, pour l'étude méthodique des réactions, un intérêt tout spécial, puisqu'il possède, au moment de la naissance, un tissu myéloïde, en voie de régression il est vrai, mais encore complet. Ce tissu peut-il entrer en réaction dans sa totalité, l'action de la toxine microbienne portant à la fois sur ses trois éléments, le mégakaryocyte, le myélocyte basophile et les globules rouges nucléés? Nous n'avons jamais obtenu semblable réaction. Mais sous l'influence de l'inoculation du *bacille d'Eberth* à la mère, quinze à vingt-quatre heures avant la naissance du petit, nous avons vu se produire dans le foie de celui-ci une réaction des plus caractéristiques; elle portait, avec une intensité extrême, sur le globule rouge nucléé et le myélocyte basophile. Ces deux éléments formaient, aux points où on les trouve d'habitude, de très volumineux îlots, où les fignres de karyokinèse étaient nombreuses. Sous l'influence de cette réaction locale d'infection, les éléments myéloïdes du foie, en régression au moment de la naissance, avaient donc repris une activité très carnctéristique.

Sur une série de petits, nés de femelles inoculées par le *bacille de Koch*, au cours du premier mois de la grossesse, nous avons trouvé, au moment de la naissance, une rénction caractérisée par l'augmentation numérique des globules rouges nucléés : la multiplication de ces

éléments avait, d'ailleurs, spécialement porté sur les formes les plus grandes des hématies, les mégaloblastes, qui se montraient sur les coupes avec une abondance et une activité karyokinétique toute spéciale.

Est-ce pourtant à dire que le tissu myéloïde du foie du fœtus réagisse constamment sous l'influence des infections maternelles? Sur trois petits nés quinze heures après l'infection d'une femelle par une culture très virulente de *pneumocoque*, nous n'avons trouvé aucune réaction du tussu myéloïde du foie. On notait, comme seule modification, dans les fentes capillaires ou dans les grands sinus sanguins, l'apparition de

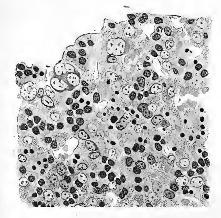


Fig. 1. — *Foie du petit; infection de la mère par le bacille d'Eberth.* (Grossissement de 700/1.)

Sur la trame granuleuse des cellules hépatiques dont les noyaux très pâles sont à peine visibles, on distingue : en haut et à gauche, trois mégakaryocytes, dont l'un, celui situé à l'extrémité gauche de la figure, a englobé une hématie; dans toute l'étendue de la figure, on distingue les globules rouges nucléés bien reconnaissables à leur noyau foncé et homogène; les basophiles se reconnaissent à leur noyau pauvre en chromatine et à leur protoplasme ombré; dans leur voisinage se trouvent les éléments de transition entre les myélocytes basophiles et les cellules indifférentes; en haut et à droite, reconnaissable à son noyau incurvé, un élément de transition entre le myélocyte basophile et le polynucléaire (cobaye).

mononucléaires identiques aux mononucléaires ordinaires de la lymphe et du sang.

Deux cas de *pathologie humaine* nous ont fourni des résultats, sinon identiques, du moins analogues.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un fœtus de six mois et demi, né d'une femme atteinte de *fièvre typhoïde* prolongée; les éléments basophiles étaient peu nombreux, les mégalokaryocytes n'étaient pas en prolifération, mais les capillaires hépatiques étaient surdistendus par un nombre considérable de globules rouges nucléés. Ces globules rouges nucléés se présentaient le plus souvent sous la forme de mégaloblastes;

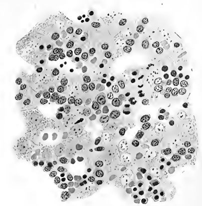


Fig. 2. — *Foie du petit; infection de la mère par le bacille de Koch.* (Grossissement de 700/1.)

En bas et à droite, on distingue un amas d'hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes, facilement reconnaissables à leurs noyaux très foncés; en bas et à gauche, dans une lacune vasculaire, on distingue quatre hématies nucléées dont l'une est en karyokinèse, deux noyaux libres et plusieurs myélocytes basophiles de petite taille; au centre et à droite de la figure, on voit plusieurs myélocytes basophiles, à divers stades de la division indirecte; dans la lacune située au-dessous et à droite, plusieurs mégaloblastes, de même dans la lacune située au même niveau et à gauche; dans une lacune située en haut et à gauche et à la limite de la figure, plusieurs noyaux libres; au-dessus du centre et légèrement à droite, quatre normoblastes dont les noyaux, plus faiblement colorés, sont en voie de dissolution; épars dans toute la figure, divers types de myélocytes basophiles; un peu au-dessous du centre, trois lacunes intraprotoplasmiques correspondaient à des myélocytes basophiles qui en ont été chassés (cobaye).

les normoblastes étaient relativement peu nombreux. Certains éléments très volumineux, très riches en hémoglobine, pourvus d'un petit noyau,

rappelaient l'aspect du métrocyte, globule rouge primitif. Au niveau même des chambres d'incubation, le nombre des hématies nucléées était également considérable. Il existait de nombreux globules rouges en karyokinèse. De point en point, on rencontrait des macrophages avec leur aspect typique, noyau clair, protoplasma volumineux et peu coloré; ces éléments étaient riches en enclaves et contenaient des hématies nucléées en voie de désintégration.

Dans la deuxième observation, nous avons pu constater chez un enfant à terme, dont la mère avait été atteinte d'une *infection pneumococcique* prolongée, une réaction d'une plus grande complexité. Les îlots globulo-formateurs du foie étaient augmentés de nombre, volumineux, et montraient une quantité considérable de mégaloblastes,

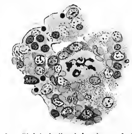


Fig. 3. — *Foie du petit, intoxication de la mère par la toxine diphtérique.* (Grossissement de 700/1.)

Au centre, le mégakaryocyte entouré de cellules hépatiques; dans le reste de la figure on distingue facilement cinq hématies nucléées et sept myélocytes basophiles; l'un d'entre eux, situé au bas de la figure, envoie des prolongements entre les hématies qui l'entourent (cobaye).

mêlés à quelques normoblastes. Les noyaux de ces éléments étaient en voie de bourgeonnement, mais les figures de karyokinèse étaient peu nombreuses. Les cavités vasculaires contenaient, relativement, peu de globules rouges nucléés; mais, à côté de globules rouges normaux, on y trouvait un nombre considérable de polynucléaires neutrophiles et de myélocytes éosinophiles. On rencontrait, également, mêlés aux éléments du sang, quelques macrophages en activité, reconnaissables à leur noyau clair et aux nombreuses enclaves de leur protoplasme. En certains points bien déterminés, il existait de petits îlots formés de mononucléaires basophiles, qui nous ont semblé pouvoir être identifiés aux plasmazellen.

Rate. — La rate du cobaye nouveau-né comprend un tissu myéloïde en voie de régression et un tissu lymphoïde en cours de progression évolutive. Ces deux tissus vont-ils également réagir sous l'influence des infections maternelles? la réaction ne portera-t-elle que sur l'un d'eux? Si la réaction porte, surtout, sur l'un des tissus, lymphoïde ou myéloïde, tous ses éléments réagiront-ils au même degré?

La rate des descendants d'*animaux inoculés de tuberculose* nous a présenté, dès la naissance, une modification de ses éléments lymphoïdes. La réaction est caractérisée par la multiplication de certains éléments mobiles du tissu splénique, les mononucléaires basophiles, et, particulièrement, de deux variétés de basophiles, les grands mononucléaires basophiles et les plasmazellen.

Au cours de l'*infection aiguë à pneumocoque* de la mère, la réaction splénique du fœtus est d'un type tout différent : il s'agit surtout d'une multiplication des macrophages.

L'examen de la rate de nouveau-nés, issus de femelles infectées par le *bacille d'Eberth*, ne nous a jamais montré aucune réaction.

Localisation des lésions héréditaires
(n°s 19, 20, 35, 42).

Ce ne sont pas les mêmes organes qui au cours des infections et des intoxications sont atteints chez le générateur et chez le descendant : en présence des poisons provenant de l'organisme maternel, les organes du fœtus réagissent ou s'altèrent suivant leurs aptitudes spéciales. La pathologie maternelle ne peut donner a priori *la formule de l'hérédité cellulaire fœtale.*

Le rein et le foie des descendants des éclamptiques ne présentent pas des lésions identiques à celles des reins et du foie de leur générateur. Nous avons vu une alcoolique dont les reins étaient intacts donner naissance à des enfants atteints de *néphrite congénitale.* L'*expérimentation* permet de constater des faits analogues : l'intoxication par le *phosphore* détermine chez les cobayes pleines des lésions prédominantes au niveau du foie, tandis que leurs fœtus offrent plus spécialement des altérations rénales; le *bacille de Lœffler*, inoculé à une femelle pleine, provoque constamment chez elle des lésions hémorragiques de la capsule surrénale; des lésions analogues ne se retrouvent jamais chez les petits.

En règle générale, les poisons qui passent de la mère au fœtus occasionnent chez celui-ci des lésions plus diffuses et plus profondément destructives que celles observées dans les tissus maternels.

Modification des réserves nutritives du nouveau-né
(nos 35, 48, 51).

Les descendants d'une mère malade présentent toujours des modifications de leurs réserves nutritives, mais il ne s'agit pas seulement d'une diminution quantitative, il existe aussi des lésions matérielles des cellules chargées de l'élaboration des produits de réserve. C'est au niveau du foie qu'il convient, nous a-t-il semblé, d'étudier ces altérations fonctionnelles; la cellule hépatique du fœtus possède, en effet, deux fonctions faciles à étudier : la fonction glycogénique et la fonction adipogène.

La *graisse* du foie fœtal ne constitue pas une simple réserve de la cellule hépatique, elle est élaborée per le tissu hépatique lui-même; en effet, tendis que sur les fœtus à terme elle se montre sous la forme de grosses gouttelettes qui remplissent une bonne partie du protoplasme, elle apparaît sous un espect tout à fait différent chez les fœtus plus jeunes.

Lorsque l'on étudie le fœtus de moins de soixante jours, chez le cobaye, ou lorsque l'on examine le fœtus bumain de quatre mois environ, on assiste à la constitution de cette réserve adipeuse. Sur les fœtus de cobaye âgés de deux à quatre semaines, aprés l'action de l'acide osmique légèrement chromé, on voit que les cellules hépatiques, pourvues de grosses gouttelettes adipeuses, sont très rares. La plupart des éléments sont semés de trés fines granulations, arrondies, qui remplissent, parfois, toute la cellule. Quelques-uns de ces greins sont si fins qu'à peine peut-on les voir avec un grossissement de 600 diamètres; nombre de ces petites granulations ne présentent pas, quelque minutieuse qu'ait été l'imprégnation osmiée, une couleur franchement noire, meis une teinte grise, analogue à celle que Wlassek a décrite comme propre eux lécithines. Il est, enfin, des éléments qui montrent, à la fois ces granulations grises, de fines poussières noires et de grosses gouttelettes de graisse. On est donc autorisé à admettre que la formation des gouttes de graisse résulte de la confluence des fines granulations qui, elles-mêmes, se substituent aux granulations grisâtres, constitnant leur stade primordiel.

En dehors des gouttelettes et des granulations grises ou noires, la cellule contient encore un autre élément : l'osmium chromé permet, en effet, de distinguer dans la cellule une quantité considérable de grains très fius, arrondis et réfringents, colorés en jaune par l'acide chromique; ces grains prennent une couleur violacée par l'ection de l'hématéine; per le bleu de toluidine, combiné à l'éosine-orange, ils se colorent en un rouge violacé. Ils doivent étre considérés comme la première ébauche des granulations graisseuses.

Il est facile de constater que le *glycogène* du foie fœtal, lui aussi, résulte d'une élaboration, très active, caractérisée par l'apparition de figures ergatoplasmiques dans le protoplasma cellulaire.

Dès la naissance, on voit disparaître la graisse, et le foie doit se charger de glycogène. Si la cellule ne fonctionne plus normalement, si elle ne contient plus ni ergatoplasme, ni zymogène, elle sera incapable de transformer sa graisse en glycogène et le foie du nouveau-né restera atteint de surcharge graisseuse.

Ce sont, en effet, ces troubles fonctionnels que nous avons toujours observés. Dans trois cas, chez des nouveau-nés issus de mères atteintes d'éclampsie ou d'infections microbiennes, nous avons noté la surcharge graisseuse du foie et la diminution du glycogène, coïncidant avec une nécrose cellulaire plus ou moins avancée.

Nos recherches expérimentales ont porté sur les infections par le bacille d'Eberth, le bacille de Koch et le pneumocoque. Elles ont montré, de même, la diminution du glycogène, diminution particulièrement accentuée dans l'infection par le pneumocoque; l'augmentation de la graisse et l'absence presque complète des figures ergatoplasmiques. Ainsi se réalise une véritable insuffisance fonctionnelle héréditaire de la cellule hépatique. Une telle lésion réagira nécessairement sur la nutrition et la calorification du nouveau-né.

Persistance chez le nouveau-né des réactions cellulaires observées chez les fœtus nés de mères infectées (n°s 21 et 35).

Les réactions que produisent dans les organes fœtaux les maladies maternelles persistent encore après la naissance et créent des troubles fonctionnels permanents de l'organisme du nouveau-né.

Pathologie expérimentale. — *Réactions hématopoïétiques.* — Sur les cobayes de qninze jours, nés de *mères tuberculeuses*, les réactions spléniques, que l'on rencontrait déjà avant la naissance, persistent et même s'accentuent. La structure des follicules se transforme ainsi que celle des cordons folliculaires : on les trouve constitués par des mononucléaires basophiles, des plasmazellen et même des myélocytes basophiles.

Chez les petits, nés d'une mère infectée par le *pneumocoque*, on voit encore persister, au quinzième jour, la réaction macrophagique que l'on rencontrait au jour même de la naissance.

Réactions fonctionnelles du foie. — Le foie des petits nés de *femelles tuberculeuses* reste surchargé de graisse et pauvre en glycogène. Les

formations ergatoplasmiques y sont peu nombreuses, et les granulations de zymogène s'y montrent très rares.

Pathologie humaine. — En pathologie humaine, sous la direction et dans le service de M. Charrin, nous avons observé des faits essentiellement comparables.

Un enfant, né à terme d'une mère frappée de tuberculose pulmonaire, ne vit que six jours. Il présente une diminution de poids rapide, une hypothermie manifeste et un ictère très accentué. Son foie est atteint d'une surcharge graisseuse très marquée et ses organes hématopoiétiques sont le siège de réactions très nettes.

Dans quelques cas, étudiés aussi avec notre maître M. Charrin, nous avons constaté que les troubles fonctionnels du foie pouvaient persister pendant une plus longue période encore chez les nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. Chez des sujets âgés de plusieurs semaines, nous avons retrouvé des lésions de tous points comparables à celles que nous venons de décrire.

Les organes hématopoiétiques, qui ont subi une modification réactionnelle, sous l'influence de la maladie de la mère, semblent continuer après la naissance leur évolution morbide. La réaction hématopoiétique, déjà précise chez le nouveau-né, peut le devenir plus encore dans les semaines qui suivent la naissance. Il en est de même des troubles fonctionnels de la cellule hépatique qui, plus persistants encore, paraissent appelés à jouer un rôle important dans la pathologie du nouveau-né.

Tares fonctionnelles congénitales et maladies du nouveau-né (n°s 20, 35 et 42).

Les descendants d'une mère malade sont atteints de lésions organiques qui se traduisent par de nombreux troubles fonctionnels. Sur un enfant né d'une mère atteinte de fièvre typhoïde nous avons trouvé d'importantes altérations du myocarde et du foie. Cet enfant présentait aussi une hypothermie très marquée et un rayonnement calorimétrique inférieur à la normale. Il existait donc, dans ce cas, des tares anatomiques et physiologiques, les unes statiques, révélées par l'histologie, les autres dynamiques, placées en lumière par la calorimétrie. Les organismes porteurs de telles détériorations offrent une proie facile aux infections, ils subissent un affaiblissement de toutes les fonctions de leur parenchyme hépatique, glycogenèse, uropoïèse, sécrétion biliaire, fonction antitoxique; leur appareil gastro-intestinal ne fonctionne plus normalement; leurs échanges respiratoires souffrent d'importantes perturbations. *Ainsi se trouvent constituées des méiopragies qui pourront*

entraîner la mort du nouveau-né ou déterminer l'apparition de nouvelles lésions organiques, dont la maladie maternelle n'aura été que la cause indirecte.

Les facteurs physiologiques de la transmission héréditaire des agents figurés.

Les rapports histologiques entre la mère et le fœtus (nos 32, 34, 65 et 96).

Il y a quelques années, on croyait encore que les tissus de la mère et ceux du fœtus restent complètement séparés, tandis que le fœtus se



Fig. 4. — *Capillaires de la villosité.* (Coloration à l'alun de fer, grossis. 600/1).
La figure montre un bourgeon formant un segment de la périphérie d'une villosité (placenta de 7 mois) : à sa limite on voit le plasmode, coloré en un gris foncé, d'épaisseur inégale, semé de noyaux irréguliers. Le centre de la villosité montre de gros noyaux dont les uns appartiennent à ses vaisseaux capillaires, les autres à son tissu conjonctif. A la partie supérieure de la villosité, étendu transversalement, un capillaire à paroi réfringente, semée de noyaux vus de champ ou en coupe transversale. Aux deux extrémités et à la partie moyenne de ce premier capillaire, coupe transversale de deux autres vaisseaux. Deux de ces capillaires soutendent directement le plasmode ou s'y enclavent même ; le troisième en est séparé par un espace clair où ne se voit aucune cellule. Dans la moitié inférieure et à droite de la figure, deux autres capillaires.

développe dans l'utérus comme un véritable corps étranger. En réalité, il en est tout autrement : au niveau des villosités, le sang du fœtus n'est séparé du sang maternel que par une paroi endothéliale, recouverte

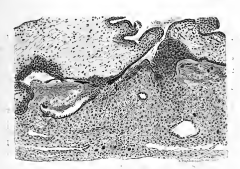


Fig. 5. — *Envahissement de la caduque par les cellules fœtales.*
(Placenta de deux mois et demi, grossis. 150/1.)

Toute la partie inférieure de la figure est formée par la caduque, reconnaissable à ses grosses cellules bien limitées, à ses cavités glandulaires, à ses sinus sanguins. Au-dessus de la caduque, se voit, à gauche, une grosse villosité, à droite une villosité moins grosse, reconnaissables toutes deux à leur tissu conjonctif très lâche.

On distingue trois cavités glandulaires, à épithélium cubique, dans l'épaisseur de la *caduque* : une petite glande arrondie occupe le centre de la figure, une autre plus allongée se trouve à la gauche de celle-ci, une troisième polygonale se voit à droite. La caduque est composée de grosses cellules claires à limites très nettes (cellules déciduales vraies) parmi lesquelles on reconnaît quelques grosses cellules irrégulières à noyaux multiples (cellules plasmodiales).

La surface de la caduque montre trois placards fibrineux reconnaissables à leur teinte grisâtre et à leur aspect homogène; chacun de ces placards contient des bandes de cellules déciduales dégénérées.

Le premier *placard fibrineux* (à gauche) est situé au-dessus de la cavité glandulaire longitudinale; sa limite inférieure est formée aux dépens de cette cavité glandulaire et, en dehors de celle-ci, par un pont de cellules déciduales, entre lesquelles il envoie de fines racines; sa limite latérale gauche entre en contact avec la surface convexe d'une villosité dont les cellules de Langhans se sont multipliées au-dessus d'une mince bordure plasmodiale. La limite supérieure est irrégulièrement revêtue de lames plasmodiales à noyaux très foncés. La villosité sus-jacente s'adosse, par l'intermédiaire d'une couche de cellules de Langhans, à la partie moyenne de ce bord supérieur. Tandis qu'à droite et à gauche de cette adhérence les cellules de Langhans, séparées par une limitante de la villosité et dépourvues de revêtement plasmodial, se multiplient très activement.

Le deuxième *placard fibrineux* situé à la partie moyenne de la figure, au-dessus de la deuxième cavité glandulaire, forme une mince bande revêtue d'une couche plasmodiale à sa surface.

Le troisième *placard* présente une structure analogue à celle du placard que nous avons décrit tout d'abord.

Dans l'intervalle de ces deux placards, on voit une épaisse colonne de cellules de Langhans reconnaissables à leur forme et à leurs noyaux, se continuant avec les cellules de la périphérie de la villosité. Cette colonne cellulaire s'appuie, en haut, sur une limitante épaissie, elle est latéralement revêtue d'une mince bande plasmodiale, et, à la partie inférieure, elle insinue ses éléments fœtaux entre les cellules maternelles de la caduque. Entre les cellules de ces deux types, se voient quelques strates fibrineux.

de l'ectoderme villositaire, plasmode et cellule de Langhans. Pour mince que soit cette couche, elle constitue une protection suffisante. Aux environs même du terme, lorsque les cellules de Langhans ont disparu, la barrière plasmodiale reste encore infranchissable. Mais la simple dilatation des capillaires de la villosité peut suffire à rompre le plasmode (éclampsie) et la plus légère altération de cette bordure protoplasmique (syphilis, éclampsie, albuminurie, etc.) permet aux leucocytes maternels de franchir les limites de la villosité ou aux globules du sang fœtal de se déverser dans le sang maternel.

D'autre part, au niveau de la caduque, l'électoderme de la villosité du fœtus entre en connexion directe par ses cellules de Langhans avec les tissus maternels, mais au contact des cellules de Langhans qui exercent



Fig. 6. — *Villosités flottant dans un sinus sanguin de la caduque.* (Couche profonde, grossis. 80/1.)

A la partie moyenne de la figure et étendu transversalement, se voit un large sinus sanguin; au-dessus et à droite de celui-ci, on en voit un deuxième; un troisième est situé à la limite inférieure de la figure. Ces sinus, limités par un endothélium et une mince couche conjonctive, traversent le tissu décidual formé de cellules maternelles toutes identiques, et de cellules fœtales, foncées, irrégulières et pourvues de noyaux multiples. Dans le sinus longitudinal, flottent des îlots irréguliers formés de villosités, fœtales, coupées sous des incidences diverses. Plusieurs de ces villosités, au centre et dans la partie droite de la figure, sont pourvues de capillaires très dilatés; sur quelques-uns d'entre eux une couche unique de cellules aplaties sépare seule le sang fœtal du sang maternel.

sur elles une action toxique et une fonction macrophagique, les cellules primitives de la caduque subissent une véritable dégénérescence et bientôt elles disparaissent dans toute l'épaisseur de la première couche déciduale. La superficie de la caduque est, alors, formée d'une mince bande fibrineuse qui recouvre une épaisse couche de cellules de Langhans. Si les cellules fœtales sont entrées en contact avec les cellules

maternelles, le contact n'a donc été que passager et la cellule déciduale vraie a cédé la place à la cellule de Langhans ectopiée. La profondeur de la caduque est encore, il est vrai, formée d'éléments maternels, mais un strate fibrineux, véritable cloison étanche, sépare d'elle les formations fœtales superficielles. Ainsi la villosité s'insère sur un tissu bien isolé, où quelques cavités glandulaires et vasculaires représentent tout ce qui reste de la caduque primitive. Enfin, d'autres processus de défense vont établir une nouvelle séparation efficace entre les tissus maternels et fœtaux. Au moment où se produit la prolifération des cellules de Langhans, avant même que la villosité n'ait abordé la caduque, la mince membrane limitante qui séparait ces éléments de l'axe conjonctif fœtal s'est épaissie, est devenue plus réfringente et a formé, enfin, une véritable lame qui a isolé les capillaires fœtaux des cellules ectodermiques et des tissus de la mère.

L'activité de ces modes de défense suffit-elle à protéger toujours la mère contre le fœtus? L'histoire de la syphilis placentaire répond à cette question. Le *spirochæte* trouve dans le fœtus un véritable milieu de culture vivant. Inclus dans des cellules de Langhans, il pénètre avec celles-ci dans la caduque et se dissémine dans les tissus maternels : on peut ainsi expliquer la syphilis conceptionnelle et mieux comprendre certains accidents de la syphilis gravidique, véritables chocs en retour, du fœtus à la mère.

Enfin, l'électoderme fœtal (plasmode) peut émigrer dans les tissus maternels; l'organisme maternel souffre-t-il de cette invasion plasmodiale? Il est difficile d'admettre qu'un épithélium dont l'activité sécrétoire est si grande, quand il est fixé sur les villosités, perd toutes ses propriétés lorsqu'il pénètre dans les tissus maternels. Mais, il n'est pas encore démontré que les sécrétions plasmodiales exercent une action nocive, quoique nombre d'auteurs aient insisté sur les accidents toxiques ou mécaniques qui résultent de la pénétration des cellules plasmodiales ou de leurs produits de désintégration dans le courant circulatoire maternel.

Lorsque l'ectoderme villositaire est atteint de transformation néoplasique (môle hydatiforme), la diffusion du plasmode prend, au contraire, une réelle importance. Les cellules plasmodiales dégénérées traversent, en effet, la caduque comme des cellules normales et, poursuivant leur trajet, peuvent donner naissance au déciduome malin.

L'histologie et l'anatomie pathologique montrent ainsi combien est intime l'union des tissus fœtaux et maternels.

Au niveau des lacs sanguins maternels, l'axe conjonctif et les cavités vasculaires de la villosité fœtale sont séparés des milieux maternels par un simple revêtement épithélial; aussi toute altération du plasmode pourra-t-elle livrer passage aux leucocytes ou aux microbes du sang maternel.

Au niveau de la caduque, des formations fibrineuses parviennent, en séparant les cellules de Langhans des cellules déciduales vraies, à élever une barrière entre les deux organismes, mais, pendant une courte période, il y a eu contact immédiat entre les éléments fœtaux et maternels, c'est alors que le spirochæte a pu passer du fœtus à la mère.

Au cours du remaniement de la caduque, des bourgeons plasmodiaux traversent son tissu, pénètrent dans les vaisseaux maternels et arrivent au muscle utérin. Celui-ci, lorsque le plasmode a conservé sa structure normale, peut lutter d'une manière efficace contre cet envahissement; mais on ignore quelle est l'action des cellules plasmodiales qui ont pénétré ainsi dans l'organisme maternel.

Rapports physiologiquee entre la mère et le fœtus (nos 32, 34, 117).

Dans un premier travail, nous avons démontré que le placenta pouvait être considéré comme une *glande à sécrétion interne*, qui déverse dans le sang de la mére des produits d'origine fœtale. Ceux-ci apparaissent sous la forme de boules mucoïdes sécrétées par le plasmode. Cette fonction placentaire, plus nette au début de la vie fœtale, s'accentue davantage sous l'influence d'infections fœto-maternelles au premier rang desquelles il faut placer la syphilis; l'éclampsie modifie d'une façon presque aussi nette l'activité cellulaire du placenta. Des recherches expérimentales sur le cobaye (toxine diphtérique, infection par le bacille d'Eberth) ont prouvé l'influence des infections sur l'activité cellulaire du plasmode.

Dans un deuxième travail, nous avons étudié lee *ferments protéolytiques, la lipase et l'amylase du placenta*. Charrin avait démontré que si l'on injecte à une femelle pleine des agglutinines, des précipitines, etc., ces substances se retrouvent en moindre quantité chez le fœtus que chez la mère; à la suite de ces recherches, on essayait de déceler dans le placenta un ferment capable de détruire les substances protéiques. A l'encontre de la plupart des auteurs, Charrin et Goupil avaient admis que l'extrait placentaire ne digérait l'albumine que lorsqu'il n'était pas absolnment privé de sang. A notre tour, nous avons recherché *l'action protéolytique* de l'extrait placentaire en le mettant en contact avec l'albumine de l'œuf ou avec de la gélatine. Nous avons, dans cette étude, suivi le procédé classique : l'albumine était coagulée par la chaleur dans de petits tubes dont le diamètre variait de 1 à 3 millimètres, et on laissait agir sur eux l'extrait placentaire, additionné de thymol, pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, dans l'étuve à 38 degrés. Nous avons, d'autre part, tenté la même épreuve sur des tubes de gélatine à

la température du laboratoire, pendant deux jours. Cette expérience, renouvelée huit fois sur le placenta du cobaye et six fois sur le placenta humain, nous a toujours donné des résultats négatifs.

La recherche de la *lipase* a été faite suivant le procédé classique d'Hanriot. Nous avons constamment trouvé de la lipase dans le placenta; sa richesse en ferment est souvent supérieure ou égale à celle du sang fœtal, toujours inférieure à celle du sang maternel. L'activité lipasique semble, d'ailleurs, augmenter au cours du développement fœtal : c'est ainsi que les placentas humains à terme contiennent environ deux fois plus de lipase que les placentas de sept à huit mois; des faits identiques s'observent sur le cobaye.

La recherche de l'*amylase* a été faite suivant le procédé classique, elle a constamment donné des résultats positifs. Les dosages comparatifs de l'amylase dans le placenta fœtal et dans le sang maternel montrent qu'il existe une sorte de parallélisme entre l'activité amylolytique du placenta et celle du sang maternel. Pour le placenta humain comme pour le placenta du cobaye, l'organe semble s'enrichir en amylase à mesure que le fœtus avance en âge.

Si l'on compare les chiffres que nous avons donnés dans notre travail, on constate facilement que l'activité lipasique et l'activité amylolytique du placenta varient indépendamment de l'autre à l'*état normal*; il semble en être de même à l'*état pathologique*. A un fœtus de cobaye dont la mère a reçu de la toxine staphylococcique correspond un placenta qui a un pouvoir lipasique de 8 et amylolytique de 0,07. A un fœtus de cobaye dont la mère avait reçu de la toxine éberthienne se rapporte un placenta qui donne pour la lipase 7 et pour l'amylase 0,03. A un fœtus humain de cinq mois, syphilitique, appartient un placenta dont le pouvoir lipasique est nul et le pouvoir amylolytique de 0,10. L'activité lipasique d'un placenta calcifié de huit mois 1/2 est de sept, et son activité amylolytique de 0,10. Ces quelques chiffres démontrent toute l'importance de l'étude des ferments placentaires.

Les conditions histologiquee de l'hérédo-contagion
(n° 70).

Les capillaires sanguins du fœtus dessinent, à la surface de la villosité placentaire, un abondant réseau qui n'est séparé des lacs sanguins maternels que par une ou deux couches épithéliales, — plasmodium et cellules de Langhans. A l'état normal, cette mince bordure cellulaire est intacte, et elle forme une barrière infranchissable. Mais en est-il de même à l'état pathologique? peut-il y avoir, alors, libre communication entre le sang fœtal et les milieux maternels?

L'*effraction placentaire* chez le *fœtus humain* peut se faire par deux processus différents : *a*) par la rupture des capillaires sanguins; *b*) par la pénétration des leucocytes dans la villosité.

a) La *rupture des capillaires* de la villosité s'observe fréquemment; nous l'avons trés souvent notée dans l'albuminurie et dans l'éclampsie; nous l'avons vue dans quelques infections et intoxications, telles que les pyélonéphrites gravidiques et l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Dans ces cas, les villosités présentent un aspect angiomateux; leurs capillaires, distendus et énormes, atteignent deux cents fois leur diamétre normal. Le plasmode qui les recouvre s'étire; ses noyaux deviennent plus petits, puis disparaissent; son protoplasme prend une réfringence spéciale, puis se rompt, après avoir, parfois, subi une nécrose fibrinoïde. Un stomate se forme, par lequel le sang fœtal peut s'épancher. Deux lésions ont conditionné la rupture vasculaire : l'une est fondamentale, c'est l'ectasie des capillaires de la villosité; l'autre nous paraît secondaire, c'est l'altération du plasmode.

Si le sang fœtal s'écoule en quantité notable dans les lacs sanguins maternels, il se coagule et un *noyau rouge* se forme. Si le processus est moins brutal, aucun coagulum appréciable ne se produit, et les éléments du sang fœtal peuvent librement pénétrer dans les espaces maternels.

b) L'*effraction leucocytaire* de la villosité n'est pas moins importante. Dans les placentas très jeunes, alors que le plasmode est tout à fait normal, on peut voir çà et là quelques polynucléaires franchir le revêtement villositaire; mais il est difficile de savoir si ces effractions, très discrétes, correspondent à un processus physiologique ou à un fait pathologique.

Dans les placentas plus âgés, la pénétration des leucocytes maternels s'observe souvent; mais elle ne se produit que si le plasmode est déjà altéré.

Dans les noyaux gris placentaires — nécrose lobulaire du placenta — toutes les villosités d'un territoire placentaire sont altérées, leur plasmode est détruit; les leucocytes maternels peuvent alors pénétrer librement dans le tissu de la villosité, qui présente parfois une infiltration diffuse.

Dans le placenta syphilitique, qui offre si souvent des lésions plasmodiales, la pénétration des leucocytes dans la villosité s'observe très fréquemment. Tantôt les polynucléaires franchissent, un à un, la barrière plasmodiale de la villosité, tantôt ils la traversent en masse et viennent former des nodules dans son tissu conjonctif. Le même processus s'observe dans le placenta des sujets qui ont subi une infection à pneumocoques.

Enfin, lorsque, par suite d'une lésion du plasmode, un coagulum

fibrineux se forme à la surface d'une villosité, on peut voir des leucocytes se glisser dans les strates de la fibrine, arriver au tissu conjonctif de la villosité et y pénétrer. Ce dernier fait posséde une grande importance, car, même dans les placentas que l'on considère comme normaux, les infarctus villositaires sont très fréquents.

Les conditions qui facilitent le passage des éléments figurés du sang maternel jusqu'au sang fœtal sont donc de deux ordres : les *lésions plasmodiales*, dues aux plasmolysines, qui permettent aux leucocytes d'envahir la villosité; les *lésions des capillaires fœtaux*, dues au substances vasodilatatrices, qui provoquent l'ectasie des vaisseaux et en amènent la rupture.

Préeence du *Spirochæte pallida* dans le placenta syphilitique (n° 91).

La présence du *Spirochæte pallida* dans les organes des fœtus syphilitiques devait amener à rechercher cet organisme dans les placentas syphilitiques. Pensant que cette étude pouvait avoir une réelle importance, nous avons pratiqué l'examen d'un très grand nombre de placentas.

Les pièces que nous avons étudiées provenaient, toutes, de femmes atteintes de syphilis, encore en pleine évolution; les fœtus présentaient d'indéniables stigmates de syphilis, et les placentas, eux-mêmes, offraient des lésions macroscopiques et microscopiques très caractéristiques. Notre matériel a toujours été recueilli avec le plus grand soin : dès son expulsion, le placenta était fixé, soit au formol à 10 p. 100, soit dans une solution concentrée de sublimé. Afin de pouvoir examiner de larges surfaces du tissu malade, nous avons employé les inclusions de la celloïdine; les coupes les plus fines étaient seules colorées.

Dans une première série de recherches, nous avons traité nos coupes par les colorants d'élection du Spirochæte, bleu de Giemsa, bleu de Marino, etc.; huit placentas, ainsi étudiés, ne nous ont fourni aucune figure assez nette pour fixer notre opinion.

Dans une deuxième série de recherches, nous avons appliqué la méthode de Bertarelli, Volpino et Bovero, — nitrate d'argent et liquide de Van Ermengen, — à l'étude de quatre placentas syphilitiques : l'abondance des précipités et la pâleur des imprégnations ne nous ont pas permis de distinguer, d'une façon certaine, le Spirochæte.

Enfin, dans une troisième série d'études, nous avons eu recours à la méthode de Levaditi, par l'acide pyrogallique.

Des coupes fines, recueillies dans l'alcool à quatre-vingt-dix degrés et lavées à l'eau distillée, sont laissées pendant vingt-quatre heures à l'étuve

dans une solution à 1,5 p. 100 de nitrate d'argent; lavées à nouveau à l'eau distillée, elles sont soumises pendant vingt-quatre heures à l'action d'une solution faible d'acide pyrogallique — solution de Levaditi, diluée au tiers —; lavées encore à l'eau distillée, elles sont colorées par le bleu de Giemsa et montées suivant la technique ordinaire.

Ce procédé nous a donné de bons résultats et nous a permis de déceler, enfin, le *Spirochæte pallida* dans nos coupes : cet organisme s'y est toujours montré sous un aspect typique, nous avons pu le mensurer et étudier ses tours de spire. Mais les figures que nous avons observées, si elles sont précises, sont rares, et leur recherche est très laborieuse.

Les plus belles préparations nous ont été données par un placenta provenant d'une femme atteinte de syphilis secondaire, dont le fœtus, âgé de huit mois et demi, était macéré. Les coupes histologiques, colorées par les méthodes ordinaires, nous avaient montré de nombreuses lésions vasculaires à divers stades d'évolution, et des altérations très marquées du chorion.

Dans deux villosités nécrosées, nous avons trouvé de petits amas formés de deux ou trois Spirochætes. Dans la paroi de deux artérioles fœtales, en voie d'oblitération, nous avons trouvé, au niveau des couches épaissies de la tunique moyenne, deux tréponèmes bien nets et bien isolés. Nous avons encore retrouvé le Spirochæte dans un infarctus périvillositaire, et au milieu d'un fin coagulum, situé dans les lacs sanguins maternels.

Ainsi le Spirochæte pallida peut se retrouver dans le placenta : il y est plus facile à constater dans les parties fœtales que dans les régions maternelles.

La présence du Spirochæte dans l'épaisseur de la tunique des vaisseaux altérés établit bien la valeur de ces lésions vasculaires, dont on avait récemment voulu contester l'importance.

Passage du *Spirochæte pallida* des tissus fœtaux aux tissus maternels dans le placenta syphilitique
(n° 92).

En employant, tout d'abord, la technique au nitrate d'argent et à l'acide pyrogallique, puis, plus tard, la méthode à la pyridine de Levaditi, nous avons obtenu des préparations très nettes où, *dans le protoplasme de quelques-unes des grosses cellules superficielles de la caduque, nous avons pu déceler des spirochætes très facilement reconnaissables;* le même organisme existait dans les couches conjonctives qui avoisinnient ces éléments cellulaires.

Il nous a paru intéressant d'étudier de près ces localisations et de nous demander comment le Spirochæte parvient à la caduque; le problème nous semblait, de prime abord, d'autant plus difficile à résoudre que les lacs sanguins maternels ne renfermaient pas de Spirochætes et que le fœtus présentait parfois, seul, des accidents syphilitiques en évolution. Mais le Spirochæte ne pouvait-il pas être revenu des villosités vers les tissus maternels?

Or, l'étude de la formation du placenta permet de constater que, jusqu'au cinquième mois de la grossesse, et parfois pendant plus longtemps, il y a pénétration des tissus fœtaux ectodermiques dans la caduque maternelle. Avant même que la villosité n'ait abordé la caduque, on voit des bandes de plasmode s'insinuer dans les tissus maternels jusqu'aux couches musculaires de l'utérus. Une travée plasmodiale pourrait donc transporter le Spirochæte du fœtus à la mère. Mais, jusqu'à présent, nous n'avons pas encore saisi sur le fait ce mode de transmission et le rôle principal nous paraît appartenir aux cellules de Langhans.

Ces éléments, au moment où les villosités fœtales arrivent au voisinage de la caduque, entrent en prolifération et forment un pédicule qui, rompant la bande plasmodiale, aborde la caduque. Les cellules épithéliales pénètrent dans l'épaisseur même de la caduque, s'y multiplient et exercent une action macrophagique sur les cellules déciduales vraies; il en résulte que la caduque, constituée encore par ses cellules propres dans la profondeur, ne comprend plus à sa surface, au-dessous d'une mince couche conjonctive ou fibrineuse, que des cellules dérivées de l'ectoderme fœtal, auxquelles se mêlent quelques rares cellules maternelles et quelques axes de villosités en dégénérescence mucoïde. *La présence du Spirochæte dans les couches superficielles de la caduque s'explique donc facilement, puisqu'il peut y pénétrer avec les cellules fœtales dans lesquelles il est inclus.*

Est-ce là le seul mode de passage du Spirochæte du fœtus à la mère? Nous avons déjà signalé la présence du Spirochæte dans les infarctus fibrineux qui se forment à la surface des villosités dont le plasmode est altéré.

Ajoutons que lorsque la villosité est entièrement nécrosée, il peut y avoir issue des leucocytes fœtaux dans les lacs sanguins maternels, ou pénétration des leucocytes maternels dans les villosités fœtales : l'un ou l'autre de ces deux processus pourrait aboutir à l'émigration du Spirochæte dans les tissus maternels; enfin, les ruptures vasculaires de la villosité fœtale pourraient aussi jouer un rôle important, mais nous n'avons pu encore observer aucun de ces deux derniers modes de pénétration.

Nous conclurons donc en disant que jusqu'à présent, nous ne con-

naissons que deux processus d'émigration du Spirochæte, des tissus fœtaux aux tissus maternels :

a) Altération du plasmode de la villosité, et passage par l'intermédiaire des infarctus périvillositaires avec ou sans intervention des leucocytes, processus pathologique ;

b) Transmission par les cellules de Langhans proliférées dans la caduque, processus physiologique, d'autant plus important que la cellule de Langhans peut pénétrer jusque dans le système vasculaire de la mère.

CHAPITRE DEUXIÈME

LES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS

Nous résumerons dans ce chapitre la technique et les résultats des méthodes de diagnostic que nous avons proposées : méthode de l'hydro-hémolyse, méthode anaphylactique, méthode de la mamelle. Ces divers procédés nous ont permis de *rechercher les microorganismes dans le sang* (bacille de Koch, spirochæte, trypanosome) — méthode de l'hydrohémolyse, — de les *cultiver sur un milieu de culture vivant* (bacille de Koch, bacilles acido-résistants, méningocoque) — méthode de la mamelle, — *d'étudier les réactions biologiques* de l'organisme dans les infections (bacille de Koch) — tuberculine-réaction indirecte.

Méthode de l'hydro-hémolyse
(n°s 68, 69 et 85).

Notre méthode, étudiée en collaboration avec A. Bergeron, est basée sur ce fait, que l'adjonction d'une forte quantité d'eau distillée à du sang frais en empêche la coagulation et amène la destruction des hématies, tout en laissant intacts la plupart des leucocytes, ainsi que les bactéries, s'il s'en trouve dans le sang examiné. Pour mettre ces bactéries en évidence, on centrifuge le mélange d'eau et de sang, on aspire le culot à l'aide d'une pipette, on l'étale et on le colore, si l'on veut procéder à un examen direct; si l'on veut faire des cultures, on le répartit sur un milieu nutritif approprié. La technique à suivre, dans la pratique, est la suivante :

On verse dans des fioles de verre, à fond plat et à long col, d'une contenance de 250 centimètres cubes environ, 100 grammes d'eau récemment distillée, si la recherche doit porter sur le sang humain, et seulement 60 grammes, si l'on veut expérimenter sur l'animal. Ces fioles, bouchées à l'ouate, ont été stérilisées à l'autoclave. Le sang à examiner est aseptiquement prélevé, chez l'homme par ponction intraveineuse, sur l'animal par ponction intra-cardiaque, au moyen d'une

seringue de Roux de 10 centimètres cubes. *Immédiatement* après, et avant tout début de coagulation, le contenu total de la seringue est *rapidement* réparti, de façon égale, entre deux fioles qui reçoivent donc, chacune, 5 centimètres cubes de sang. Après avoir rebouché les fioles, et flambé leur col, on agite fortement, pendant trois ou quatre minutes, le mélange d'eau et de sang. On obtient ainsi un liquide légèrement mousseux, translucide, de la couleur du sirop de groscille, complètement dépourvu de toute trace de coagulum fibrineux.

Le sang dissous est, alors, réparti dans des tubes à centrifuger stérilisés. On obture les tubes avec un bouchon de papier stérilisé, et on emploie une centrifugation énergiqne, pendant quinze minutes.

Cette opération donne, au fond de chaque tube, un petit culot d'un blanc grisâtre, tout à fait analogue d'aspect à celui que fournit la centrifugation de eertains liquides céphalo-racbidiens dans la méningite tuberculeuse. La marche à suivre diffère, ensuite, selon que l'on veut examiner les mierobes directement sur lames, ce qui est le cas habituel, ou selon que l'on désire les cultiver.

I. *Examen direct.* — Dans ce premier cas, on décante soigneusement chaque tube; on aspire à la pipette, et on dissocie avec une tige de platine ou de verre chacun des culots. Puis, on les étale sur des lames propres. Il suffit, d'habitude, de six ou huit lames pour répartir tout le produit de 10 centimètres cubes de sang. Ces étalements, séchés à l'étuve, fixés par l'alcool-éther ou par la chaleur, sont alors traités par les colorants appropriés.

II. *Examen par culture.* — Pour ensemencer les culots de centrifugation produits par l'hydro-hémolyse, on commence par stériliser une pipette à boule de grande capacité. On débouche, alors, et on flambe l'extrémité supérieure d'un des tubes à centrifuger; on introduit, ensuite, l'effilure ouverte et stérilisée de la pipette jusqu'au voisinage du fond du tube, *que l'on rebouche.* La totalité du liquide est aspirée dans la boule; on retire alors cette première pipette. On n'a plus qu'à déboucher le tube et à enlever rapidement le culot, à l'aide d'une seconde pipette plus petite. Le contenu de celle-ci est immédiatement étalé sur le milieu nutritif choisi. On répète les mémes opérations sur les autres tubes à centrifuger, de telle sorte que le produit de 10 centimètres cubes de sang est finalement réparti sur deux ou quatre tubes de culture. Cette petite manœuvre met à l'abri des contaminations qui pourraient, parfois, suivre la décantation pure et simple, à l'air libre, d'une grande quantité de liquide contenu dans un tube à large ouverture.

La technique, si simple en somme, que nous venons d'exposer, doit,

sous peine d'échec, être très exactement suivie. La plus petite modification dans les quantités relatives d'eau et de sang peut provoquer la coagulation totale ou partielle du mélange : il faut donc toujours employer 12 parties d'eau pour 1 de sang lorsqu'on expérimente sur l'animal, 20 parties d'eau pour 1 de sang lorsque l'examen doit porter sur le sang humain, qui paraît plus coagulable. On évitera l'adjonction, en quantité même minime, à l'eau distillée d'un sel quelconque. On aura soin d'empêcher qu'aucune particule étrangère ne vienne à tomber dans le liquide : cette particule deviendrait, en effet, au cours de la centrifugation, un centre d'attraction pour les éléments figurés qu'il serait ensuite très difficile de dissocier.

En résumé, ce procédé très simple a l'avantage de s'effectuer sous le couvert d'une asepsie absolue. Il présente le grand avantage de mettre en œuvre une quantité de sang considérable. Il n'altère pas la vitalité des microorganismes qui restent cultivables.

Résultats de la méthode de l'hydro-hémolyse
(n°s 69 et 90).

Nous avons appliqué cette méthode à la recherche du bacille de Koch, du Spirochæte de Schaudinn et des trypanosomes : seuls les deux premiers de ces travaux ont été publiés.

Recherches du bacille de Koch (n° 69). — La méthode peut être facilement employée pour la recherche du bacille de Koch dans le sang. Le sang est hémolysé, le culot de centrifugation est étalé, fixé et la préparation est traitée par la méthode de Ziehl. La décoloration peut être poussée très loin, car l'hydro-hémolyse ne modifie nullement le pouvoir acido-résistant des bacilles de Koch. Lorsque le sang examiné contient réellement des bacilles, ceux-ci, vus à l'aide de l'objectif à immersion, apparaissent bien colorés et de forme typique : ils tranchent vivement, en rouge, sur le fond de la préparation, parsemé de petites masses arrondies, à peine teintées en un rose très pâle. Ces masses ne sont autres que les leucocytes, que ferait plus nettement distinguer un colorant approprié.

Les cultures se font facilement sur sang gélosé ; les inoculations au cobaye sont facilement réalisées.

Recherche du spirochæte de Schaudinn (n° 90). — Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé une quantité de 10 centimètres cubes de sang prélevé dans une veine du pli du coude. Cette dose était immédiatement traitée par l'*hydrohémolyse* : on la répartissait entre deux flacons

contenant chacun 100 grammes d'eau distillée stérile; puis le mélange était centrifugé et le culot de centrifugation étalé sur lames. Ces lames étaient fixées, après dessiccation, par l'alcool-éther.

Les lames sont immergées pendant vingt-quatre heures dans une solution à 0,3 p. 100 de nitrate d'argent ; puis, après lavage soigneux à l'eau distillée, elles sont traitées, pendant un quart d'heure, par la solution d'acide tanno-gallique et d'acétate de sodium. Après un nouveau lavage, elles sont, encore une fois, portées dans la solution de nitrate d'argent, où on les laisse jusqu'à ce qu'elles aient acquis une teinte jaune foncé.

La méthode de coloration à l'alun de fer de Heidenhain est également excellente. Les lames sont placées pendant vingt-quatre heures dans une solution d'alun de fer à 1 p. 100; elles sont lavées à l'eau distillée, puis immergées, pendant un quart d'heure, dans la solution alcoolique saturée d'hématoxyline. Elles sont de nouveau lavées à l'eau distillée ou, si la coloration est trop forte, différenciées légèrement par la solution d'alun. Il y a toujours avantage à éclaircir les lames à la bergamote, au xylol et à les monter à l'huile de cèdre.

Dans la technique à l'argent, les leucocytes sont jaune pâle, les spirochètes colorés en noir et aisément reconnaissables; mais ce très bon procédé donne facilement des précipités. L'alun de fer colore le noyau des leucocytes en noir, leur protoplasme en gris foncé, les spirilles en gris pâle. Aucune de ces deux méthodes n'est parfaite : elles exigent des examens très minutieux et un œil exercé; mais elles donnent des résultats suffisants pour ne laisser aucun doute sur l'interprétation des fignres.

Méthode anaphylactique
(n°s 58 et 60).

Cette méthode a été proposée par nous à une époque où l'anaphylaxie n'était encore guère connue : nous l'avons désignée sous le terme de *tuberculine-réaction indirecte* et nous ne l'avons employée qu'au diagnosticde la tuberculose; ce procédé, préconisé également par Marmorek, a été depuis modifié par Merieux et par Yamanouki.

Le principe de ce travail est tiré de la constatation d'une réaction thermique chez les cobayes soumis à l'action de la tuberculine peu de temps après l'inoculation d'un liquide suspect. Nos recherches peuvent se diviser en deux groupes :

I. — Dans le sac fibreux de la mamelle chez une femelle de cobaye pleine, nous injectons 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide de pleurésie ou d'ascite; l'injection est faite avant que le coagulum fibrineux ne

se soit formé. Dans un délai de quatre à six jours, alors que la mamelle est encore souvent tuméfiée, mais lorsque la température est retombée à la normale, nous inoculons sous la peau de l'animal 1 c. c. 1/2 d'une solution de tuberculine brute, diluée au millième en sérum artificiel. La température rectale de l'animal est, alors, méthodiquement prise toutes les quatre heures, pendant vingt-quatre heures. On a soin de se servir d'un thermomètre très sensible, qui doit toujours être porté à la même profondeur.

La réaction thermique commence à la troisième heure, en général. Sa durée a été dans nos expériences une fois de vingt-quatre heures, trois fois de plus de vingt-quatre heures, cinq fois de quarante-huit heures ou plus. Le maximum thermique a été atteint quatre fois avant la huitième heure, cinq fois après la dixième heure, deux fois après la vingtième heure. Les réactions ont varié entre 2 degrés et 3°4 dans cinq cas; elles ont été intermédiaires entre 1°2 et 1°6 dans quatre cas; égales enfin à 1°2 dans un cas. Deux inoculations n'ont donné aucune réaction : il s'agissait, dans l'une d'une pleurésie à pneumocoque, dans l'autre d'une ascite cirrhotique.

Dans les six autres observations, le séro-diagnostic et l'inoculation avaient établi que le liquide était de nature tuberculeuse.

De ce premier groupe de faits, nous pouvons donc conclure que lorsque la réaction a atteint 2 degrés ou lorsqu'elle a duré plus de vingt-quatre heures, le thermo-diagnostic peut être considéré comme positif. Inversement la température peut *passagèrement* s'élever de 8/10 de degré, sans que le liquide puisse être considéré comme de nature tuberculeuse.

II. — Dans un deuxième groupe de recherches, nous avons étudié le sérum d'un tuberculeux fébricitant, le pus d'un abcès froid, une pleurésie séro-fibrineuse à lymphocytes, une pleurésie purulente tuberculeuse. Dans cette série, nous avons toujours procédé de la façon suivante : nous choisissons trois cobayes normaux et de même poids : le premier reçoit une injection de 10 centimètres cubes du liquide suspect, le deuxième 2 centimètres cubes de tuberculine diluée, le troisième simultanément 10 centimètres cubes de liquide suspect et 2 centimètres cubes de sotution diluée de tuberculine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° Inoculation de sérum : réaction nulle;

2° Inoculation du pus d'abcès froid : réaction très nette atteignant 2 degrés vers la dixième heure;

3° Pleurésie purulente tuberculeuse : réaction douteuse.

On peut donc employer le *thermo-diagnostic* en inoculant la tuberculine quatre jours après avoir injecté 10 centimètres cubes du liquide

suspect dans chacun des sacs mammaires d'une cobaye pleine de sept semaines; on peut aussi faire simultanément les deux injections suivant le procédé de M. Marmorek ou le nôtre. On obtient ainsi de très intéressantes indications sur la nature d'un liquide, avant même que l'inoculation n'ait donné ses résultats. Mais ce procédé est d'un usage très délicat en raison des difficultés qui résultent de l'instabilité de la température des cobayes, de l'emploi indispensable des témoins et de la manipulation même des animaux.

Méthode de la mamelle
(nos 44, 57, 59, 73 et 84).

La mamelle du cobaye constitue un véritable milieu de culture vivant, où il est facile de suivre jour par jour l'évolution des lésions et la multiplication des organismes microbiens.

Technique de l'inoculation. — L'inoculation doit être faite dans la glande d'une femelle en pleine lactation, moins de vingt-cinq jours après qu'elle ait mis bas. A cette période la mamelle est très volumineuse; longue de 3 à 4 centimètres, large de 2 centimètres, épaisse de 2 millimètres et demi; elle forme une saillie qui se trouve située à la partie inférieure de l'abdomen, sur une ligne oblique s'étendant du mamelon à la vulve. Au moment de pratiquer l'inoculation, un aide saisit l'animal et le couche horizontalement sur le dos; d'une main, il applique et immobilise sa tête, de l'autre, il écarte ses fémurs, de manière à présenter la région mammaire à l'opérateur. Celui-ci saisit la glande entre les doigts de la main gauche, et la soulève au-dessus du plan musculaire. Puis, il pique l'aréole du mamelon au niveau et en dedans de celui-ci, avec une aiguille d'acier stérilisée, qu'il fait pénétrer doucement suivant l'axe de l'organe. Il ajuste alors, sur l'aiguille, une seringue stérilisée remplie du liquide suspect, et il pousse lentement le piston; à mesure que la glande se distend, on retire l'aiguille; le liquide s'infiltre ainsi dans toute l'étendue du parenchyme, et vient parfois sourdre au niveau

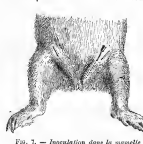


Fig. 7. — *Inoculation dans la mamelle du cobaye.*

du mamelon. La sécrétion lactée ne se tarit pas aussitôt après l'inoculation, mais elle devient légèrement sanguinolente; au deuxième jour, le lait reprend une teinte d'un blanc bleuâtre, mais il n'est plus sécrété qu'en petite quantité. A partir du quatrième jour, on n'obtient plus qu'avec peine, par une pression énergique, quelques gouttes d'un liquide jaunâtre et transparent.

La mammite tuberculeuse expérimentale du cobaye
(nos 31 et 59).

Au Congrès international de médecine de 1900, Nocard faisait connaître ses recherches sur la tuberculose mammaire expérimentale. Après avoir contaminé le trayon d'une vache par des cultures pures de bacille de Koch, il constatait l'apparition d'une galactophorite ascendante, bientôt suivie de l'infiltration diffuse de la glande; la glande s'était comportée comme un véritable *milieu de culture vivant*, et Nocard, en pratiquant des colorations répétées du lait, avait aisément pu suivre jour par jour la multiplication des bacilles et étudier la marche de la maladie. Peu de temps après, nous inoculions du pus tuberculeux dans la mamelle du cobaye en lactation et nous obtenions des résultats sensiblement analogues.

Après l'inoculation de 3 à 4 centimètres cubes de liquide bacillifère, la glande mammaire, d'abord fortement distendue, reste encore tuméfiée pendant quelque temps. Vers le cinquième jour, le volume de la glande a diminué, mais une palpation attentive permet déjà d'y reconnaître l'existence de petits nodules très durs, de la dimension d'un grain de plomb; du quinzième au vingtième jour, tandis que la glande du côté opposé est pleinement entrée en régression, la glande malade s'est au contraire tuméfiée; elle forme une saillie longue de 5 centimètres et large de 10 à 15 millimètres. A la fin du premier mois, la glande mammaire a repris le volume qu'elle présentait au moment de sa pleine activité. A cette époque, mais rarement d'une manière plus précoce, l'adhérence aux plans superficiels se produit; cinq à six jours après, un chancre tuberculeux d'une dimension très variable se constitue; au-dessous du chancre le plus souvent croûteux, la mamelle semble injectée de suif : le mamelon est énorme, saillant turgide, la moindre pression en fait jaillir un pus épais et crémeux.

Étude histologique. — Les lésions expérimentales que nous avons obtenues correspondent à plusieurs types :

1er *type*. — La mamelle est transformée en un véritable abcès froid (type obtenu à l'aide de cultures, âgées de dix jours, du bacille de Arloing et Courmont). La glande n'est plus représentée que par une

épaisse coque fibreuse riche en vaisseaux et montrant encore, çà et là, quelques petits acini glandulaires, seuls restes de la glande mammaire. De la coque fibreuse partent quelques cloisons qui séparent la masse caséeuse principale en plusieurs masses secondaires : le contenu de ces loges est constitué par un magma épais, formé de leucocytes désintégrés. Dans cette forme de mammite tuberculeuse, au moment où

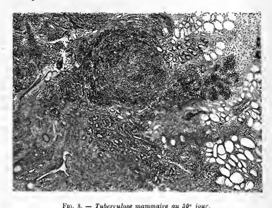


Fig. 8. — *Tuberculose mammaire au 30e jour.*

Au centre de la figure on voit deux lobules infiltrés, à la périphérie desquels on distingue encore quelques acini; à la droite du lobule supérieur, une série d'acini, non encore confondus entre eux, sont déjà oblitérés par l'infiltration leucocytaire; dans l'intervalle des deux lobules et aux extrémités de la figure, le tissu interstitiel est largement infiltré, mais son tissu adipeux, visible à droite, reste encore facile à reconnaître; à gauche du lobule inférieur, un canal galactophore et au-dessus de lui une artère; à droite, sur un niveau plus élevé que cette artère, un gros lymphatique oblitéré.

l'abcès froid est constitué, on ne trouve ni cellules géantes ni follicules tuberculeux.

2e *type.* — Lorsqu'on inocule des cultures ou des liquides virulents, l'aspect de la lésion est bien différent.

A. Dans les mamelles inoculées depuis vingt-quatre heures, les modifications grandulaires sont encore peu accentuées : il existe une infiltration leucocytaire dans le tissu interacineux; les acini sont tassés, les cellules glandulaires sont d'un volume amoindri et, çà et là, on trouve de petits foyers hémorragiques.

B. Au bout de quinze jours, l'aspect est plus typique : les acini sont atrophiés, disposés par petits groupes et revêtus d'un seul rang d'un épithélium cubique très bas, dont le noyau occupe presque toute l'étendue. Ils ne forment plus qu'une faible partie de la glande. Dans l'intervalle des acini, la mamelle est formée d'une trame constituée par quelques fibrilles et de grosses cellules à protoplasma clair; dans leur



Fig. 9. — *Evolution caséeuse de la mamelle.*
On reconnait facilement cinq gros tubercules dont le centre caséeux est en voie d'élimination : ces tubercules arrivent presque au contact et leur périphérie est riche en cellules. La partie inférieure gauche de la figure montre une infiltration diffuse au-dessus de laquelle on distingue un canal béant, à paroi infiltrée, mais non caséeuse; en haut et à droite, tubercules plus jeunes.

intervalle, on voit d'autres éléments, présentant nettement l'aspect des cellules épithélioïdes; de points en points, se rencontrent des amas de polynucléaires et de macrophages, mais il n'existe pas de cellules géantes. Çà et là, on peut voir des petits tubercules caséeux.

Au niveau du mamelon, la lumière des conduits galactophores est comblée par un magma formé de leucocytes désintégrés; leur paroi

a perdu son épithélium, et le chorion de la muqueuse persiste seul, présentant une tuméfaction extrême de ses cellules fixes, un œdème très abondant et une infiltration leucocytaire diffuse, sans qu'il y ait formation de tubercules.

C. Dans les cas plus avancés, on trouve un plus grand nombre de tubercules caséeux, et les lobules glandulaires ont, pour ainsi dire, disparu; pourtant, on rencontre encore, au milieu du tissu infiltré, des cellules cubiques disposées les unes à côté des autres et ébauchant, pour ainsi dire, la disposition de l'acinus. Dans certaines coupes, la lésion est plus facile à étudier et présente une disposition pour ainsi dire schématique : à côté de points où la paroi de l'acinus est très difficile à reconnaître, il en est d'autres où l'on retrouve la disposition en lobules de la glande; chaque lobule est tuberculisé à son centre, tandis qu'à sa périphérie, on peut encore distinguer de petits groupes d'acini glandulaires qui subissent un envahissement progressif (fig. 8).

D. Dans un dernier type, les amas caséeux, très nombreux, occupent la place du centre de chacun des lobules (fig. 9); ces petits tubercules ne renferment pas de cellules géantes; ils sont entourés d'un tissu fibreux très largement infiltré de leucocytes et sillonné de lymphatiques gorgés d'éléments désintégrés.

Étude bactériologique. — Quelle que soit l'origine de la mammite tuberculeuse, la lésion est toujours d'une extrême richesse en bacilles.

Inoculation par le bacille de Arloing et Courmont. — La paroi fibreuse de l'abcès froid et les débris glandulaires sont semés de bacilles isolés ou groupés en petits amas. Le pus est surchargé de bacilles au point de donner l'impression d'une culture pure. Certains leucocytes renferment huit à dix bacilles enchevêtrés, les lymphatiques sont injectés de bacilles.

Inoculation de pus tuberculeux. — La mamelle, au niveau des amas caséeux, dans le tissu conjonctif infiltré, dans les débris d'acini glandulaires, est farcie de bacilles : ils s'y rencontrent aussi bien dans les tubercules que dans le tissu infiltré de la mamelle; çà et là, ils se montrent dans l'épithélium des acini en régression, formant des figures analogues à celles que l'on rencontre dans la mammite tuberculeuse de la vache; les canaux galactophores, souvent comblés de leucocytes, renferment un nombre considérable de bacilles libres ou inclus dans les éléments cellluaires.

Examen du lait, recherche des bacilles. — La sécrétion lactée, abondante peu de temps encore après l'inoculation, est d'abord légèrement sanguinolente. Le lait redevient d'un blanc bleuâtre au deuxième jour, mais sa quantité diminue peu à peu; au quatrième jour, on obtient, en général, à peine une gouttelette d'un liquide jaunâtre et transparent; du sixième au vingtième jour, la sécrétion conserve le même caractère.

A partir de cette époque, le mamelon ne laisse plus échapper qu'une matière caséeuse jaune et épaisse.

L'étude histologique du lait permet de suivre de plus près cette évolution : après une première phase, très courte, où l'on ne retrouve dans le lait que les éléments que l'on vient d'injecter, la glande réagit pour son propre compte. Dès le lendemain d'une inoculation de pus, alors qu'aucun bacille ne se montre encore dans le lait, celui-ci contient en grande abondance de volumineux macrophages et des leucocytes polynucléaires, L'équilibre est à peu près constant jusqu'au quatrième jour : on trouve environ un macrophage pour quatre polynucléaires; mais, à partir du quatrième jour, le nombre des macrophages diminue peu à peu; vers le dixième jour, ils sont d'une extrême rareté. Les polynucléaires, qui, pendant les premiers jours, n'étaient nullement altérés, perdent, vers le dixième jour, leurs contours réguliers, et leur protoplasma entre en dégénérescence; à partir du quinzième jour, on ne rencontre plus que des leucocytes désintégrés. Quant à la sécrétion lactée proprement dite, elle semble se tarir vers le cinquième jour.

Mais c'est la *recherche du bacille* dans le lait qui doit surtout retenir l'attention : dès le deuxième ou le troisième jour, on doit pratiquer cette recherche méthodiquement. *Au cinquième jour au plus tôt, au quinzième jour au plus tard, un examen attentif décèle l'existence des bacilles* : d'abord peu nombreux, ils se montrent parfois englobés dans les macrophages; plus souvent, ils sont isolés ou réunis par groupes de deux ou trois dans l'intervalle des leucocytes. Cet examen au début peut être long, il doit être fait très patiemment et très minutieusement, mais il n'est pas plus délicat que la recherche des bacilles dans les crachats. Quelques jours plus tard, d'ailleurs, les bacilles deviennent nombreux et leur recherche est aisée : ils se montrent, par paquets de trois ou quatre, dans l'intervalle des éléments.

Recherches sur les mammites déterminées par les bacilles acido-résistants (n° 112).

L'inoculation de bacilles acido-résistants dans la mamelle du cobaye détermine-t-elle une mammite qu'on puisse confondre avec celle qui résulte de l'action du bacille de Koch? Pour résoudre cette question, nous avons essayé de provoquer des mammites, en injectant dans la glande divers bacilles acido-résistants; ces bacilles appartenaient à douze espèces différentes : b. de Jean Binot, b. de la fléole, b. de Rabinovitch, b. de Dubar, b. Korn I et II, b. Tobler I et II, b. de Grasbürger, b. de la grenouille, b. de Lombardo.

L'inoculation a toujours été faite dans la mamelle d'une femelle en pleine lactation, pendant la semaine qui suivait la mise-bas. On a employé, autant qu'il était possible, des doses égales : une öse de platine d'une culture sur pomme de terre glycérinée était émulsionnée dans deux centimètres cubes de bouillon, et l'on injectait un centimètre cube de cette dilution. Tantôt nous avons eu recours à des cultures jeunes (b. de Tobler, Grosburger, Lombardo, Dubar, Korn, grenouille); tantôt nous avons employé des cultures vieilles de huit mois (b. de Jean Binot, Rabinovitch, fléole); tantôt nous avons successivement usé de cultures jeunes et de cultures vieilles.

L'inoculation de ces divers bacilles a constamment provoqué des réactions à peu près identiques. Dès le lendemain de l'injection, la mamelle présentait une tuméfaction très notable; son volume augmentait jusqu'au troisième jour, puis décroissait à partir de ce moment : la glande avait toujours repris ses dimensions normales vers le huitième jour. Ces mammites ne se sont pas en général accompagnées d'adénopathies; seuls, les bacilles de Dubar et de la grenouille ont provoqué une tuméfaction très appréciable qui a persisté jusqu'au dixième jour. Jamais nous n'avons observé d'abcès intra-mammaires ou d'ulcération cutanée. Les mammites n'ont été que passagères et se sont terminées par résolution. A la suite de l'inoculation du b. de la grenouille, un petit nodule intramammaire s'est, pourtant, formé et a persisté jusqu'au quatorzième jour.

Les autopsies des animaux, faites un mois après les inoculations, n'ont permis de retrouver aucune lésion ni mammaire, ni extra-mammaire. Des coupes de la mamelle ont été pratiquées après l'inoculation des b. Jean Binot, Rabinovitch, b. de la grenouille : les lésions étaient essentiellement différentes de celles qui succèdent à l'inoculation du bacille de Koch; il s'agissait d'une légère galactophorite avec infiltration leucocytaire périacineuse.

L'examen du lait a été pratiqué méthodiquement du deuxième au vingtième jour. Pendant les deux premiers jours, on a trouvé des bacilles libres, groupés en petits amas; du troisième au cinquième jour, les bacilles se sont montrés en faible quantité, inclus dans les leucocytes; du cinquième au huitième jour, on avait grand'peine à les découvrir; à partir du huitième jour, quel qu'eût été le bacille inoculé, il était impossible de le retrouver dans le lait.

En résumé : Tandis que le bacille de la tuberculose humaine provoque une mammite qui s'ébauche du cinquième au sixième jour et devient manifeste du huitième au dixième jour, les bacilles acido-résistants que nous avons étudiés déterminent toujours une mammite précoce, intense et passagère qui ne persiste guère au delà du neuvième jour.

Tandis que le bacille de la tuberculose provoque une mammite suppurative et ulcérative, accompagnée d'adénopathie, les bacilles acido-résistants occasionnent une mammite bénigne à laquelle n'appartiennent ni les ulcérations tégumentaires ni les adénopathies.

Le bacille de la tuberculose humaine se retrouve toujours dans le

lait du dixième au quinzième jour; les mammites dues aux bacilles acido-résistants ne donnent plus de lait bacillifère à partir du huitième jour.

Les mammites que provoquent les bacilles acido-résistants ne sauraient donc être confondues avec celles qui résultent de l'action du bacille de la tuberculose humaine.

Application de la méthode de la mamelle au diagnostic de la tuberculose
(nos 44, 57, 75 et 84).

L'inoculation des produits suspects constitue la plus sûre des méthodes de diagnostic : les lésions de la tuberculose expérimentale sont trop caractéristiques pour qu'on en méconnaisse la nature; la tuberculose spontanée du cobaye est trop rare pour exposer aux erreurs. Mais l'emploi des procédés classiques impose de longs délais : que l'animal ait été inoculé dans le péritoine, ou sous la peau, il ne doit pas être sacrifié avant la huitième semaine. Aussi, y aurait-il grand avantage à user d'une méthode d'inoculation qui, tout en fournissant des résultats très précoces, permettrait, plus tard, de vérifier le diagnostic par la constatation des lésions classiques de la tuberculose généralisée. L'inoculation dans la mamelle de la cobaye en lactation nous a semblé répondre à ces desiderata, car la recherche quotidienne des bacilles, dans le lait, permet de suivre, par une sorte de biopsie, l'évolution de l'inoculation et décèle la tuberculose mammaire dès qu'elle commence à se développer. On voit, d'ailleurs, quelques jours plus tard, la glande devenir volumineuse et les ganglions inguinaux se tuméfier : la mamelle est, dès lors, le siège de lésions très étendues; trois semaines après, elle s'ulcère et la tuberculose se généralise. C'est du *cinquième au dixième jours que les bacilles commencent à se montrer dans le lait, c'est à partir de ce moment qu'on doit les y rechercher* : lorsqu'on veut faire l'examen du lait, on place l'animal sur le dos et on saisit entre les doigts de la main gauche la glande mammaire que l'on exprime fortement; une gouttelette de liquide apparaît au mamelon; recueillie sur une lame de verre, elle est étalée en un mince frottis. Les préparations sont fixées par l'alcool-éther, colorées par la fuchsine de Ziehl, et enfin différenciées par l'acide nitrique au tiers; le fond se teinte au bleu de Kühn. Au cinquième jour, on voit déjà parfois quelques bacilles englobés par des macrophages, ou isolés dans l'intervalle des leucocytes, mais, quelques jours plus tard, les bacilles se sont multipliés et leur recherche est plus aisée.

L'inoculation dans la mamelle ne comporte aucune cause d'erreur

la glande du cobaye ne renferme à l'état normal aucun bacille acido-résistant et elle ne paraît pas fournir un milieu bien favorable au développement de ceux que l'on pourrait y introduire par l'inoculation.

Diagnostic de la méningite cérébro-spinale épidémique par la méthode de la mamelle
(n° 62).

Nous avons eu l'occasion d'employer le procédé de la mamelle pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Le résultat des ponctions, dans ce cas, avait été le suivant : *Première ponction* : polynucléaires; le liquide ensemencé n'est pas fertile. *Deuxième ponction* : polynucléaires et grands mononucléaires; quelques rares méningocoques. *Troisième ponction* : lymphocytes. Si le malade se fût présenté, alors seulement, à l'hôpital, on eût pu supposer qu'il était atteint d'une méningite tuberculeuse, et la guérison de sa maladie aurait pu compter à l'actif de la bacillose méningée. Le liquide inoculé à deux cobayes ne donna pas de tuberculose mammaire et fournit une *mammite à méningocoques.*

Dès le troisième jour qui suivit l'inoculation, la mamelle était rouge et tuméfiée, le mamelon laissait sourdre un pus épais d'un jaune verdâtre; l'examen n'y montrait pas de bacille, mais, épars dans les préparations, les uns libres, les autres englobés dans les leucocytes, de très nombreux méningocoques d'aspect et de réaction caractéristiques; les ganglions inguinaux étaient volumineux. Cette mammite évolua comme un abcès de la mamelle, fournissant sans cesse par le mamelon un pus épais et riche en méningocoques; le vingtième jour, la mamelle s'ulcérait en dehors du mamelon et donnait un pus très cohérent qui contenait des colonies pures de méningocoques.

CHAPITRE III

LA PRÉVENTION DES INFECTIONS

Nous avons consacré plusieurs travaux à l'étude de la prévention des maladies infectieuses; nous résumerons ces études qui ont été poursuivies à l'hôpital Trousseau, sous la direction de notre maître M. Netter.

Les injections préventives de sérum antidiphtérique chez les enfants atteints de rougeole (n° 28).

Huit cent cinquante-cinq enfants, hospitalisés à l'hôpital Trousseau, dans le service de la rougeole, pendant l'année 1899, furent soumis par M. Netter et nous, dés le jour de leur entrée, à une injection antidiphtérique, dans le but de prévenir autant que possible la production de cas intérieurs de diphtérie. La dose inoculée était de 10 centimètres cubes; chez les nourrissons, elle a été de 5 centimètres cubes.

Vingt-sept cas de diphtérie furent pourtant constatés. Dans 12 de ces cas, la diphtérie existait au moment de l'admission (6 diphtéries oculaires, 4 diphtéries laryngées, 1 diphtérie pharyngée); trois cas survinrent avant que l'immunisation fût acquise (1 au deuxième jour, 2 au troisième jour, après l'inoculation); dix cas de diphtérie éclatèrent dans la période au cours de laquelle l'injection de sérums exerce d'ordinaire une influence préventive; deux cas, enfin, sont survenus, l'un au bout de 21 jours, l'autre au bout de 2 mois et 5 jours. Sur ces 15 cas intérieurs, 12 fois il s'agissait de diphtérie oculaire, 3 fois de diphtérie laryngée.

Il semble donc que chez les sujets atteints de rougeole, l'action préventive du sérum antidiphtérique soit moins efficace que chez les autres enfants et que le sérum prévienne moins les déterminations oculaires de la diphtérie. Nous ajouterons que l'injection préventive n'a pas atténué les cas de diphtérie qu'elle n'a pu prévenir. La très grande majorité de nos observations se sont, en effet, terminées par la mort.

Le nombre considérable d'injections pratiquées chez les malades

retenus longtemps dans le service permet d'apprécier le peu de fréquence des accidents consécutifs aux injections; elles n'ont été notées que dans 1.05 p. 100 des cas.

Les médications préventives
(n° 76).

Nous avons consacré cet ouvrage à l'étude des médications préventives *bactériothérapie* et *immunisation passive*. Dans chacun des chapitres consacrés à la diphtérie, au tétanos, aux infections streptococciques, à la peste, au choléra, à la fièvre typhoïde, nous nous sommes efforcé de montrer les avantages des médications préventives, leur mode d'emploi et leurs résultats. Nous résumerons les principaux chapitres de ce volume.

Diphtérie. — Après un court historique, nous étudions les modes de propagation de la diphtérie, la difficulté et l'insuffisance de la prophylaxie par les procédé ordinaires, dans les écoles, dans les hôpitaux, dans les familles. Si l'isolement et la désinfection ne peuvent réaliser une prophylaxie efficace, les injections préventives se joignant à ces premières mesure pourront-elles conférer une immunité réelle aux sujets exposés à la contagion diphtérique? Nous étudions l'efficacité des injections préventives dans les écoles, dans les orphelinats, dans les hôpitaux (services généraux et pavillons d'isolement), dans les familles. Des exemples que nous rapportons nous tirons les conclusions suivantes :

Dans tout milieu où la promiscuité des individus est constante et les causes de contamination innombrables, alors même que les malades pourraient être isolés d'une façon absolue, alors même que les douteux pourraient être séparés d'une manière efficace, le seul procédé qui permette d'enrayer promptement une épidémie de diphtérie est l'injection préventive. Dès les premiers cas intérieurs, elle devra être employée dans les asiles, hospices, hôpitaux, écoles d'internes. La même méthode sera appliquée dans les écoles d'externes où l'injection de sérum arrêtera l'épidémie intérieure et préservera les familles exposées à être contaminées par les petits diphtériques; dans les services généraux des hôpitaux d'enfants, les injections faites systématiquement à tous les entrants permettent de prévenir les cas intérieurs; dans les pavillons d'isolement, les injections préviennent les cas intérieurs de diphtérie. Dans les familles, pauvres ou aisées, que le malade soit isolé ou qu'il soit traité dans le milieu familial, l'injection immédiate du sérum aux frères et aux sœurs du sujet prévient les cas secondaires.

Après avoir posé ces indications générales des injections préventives nous établissons leur innocuité absolue; nous étudions successivement les éruptions et les douleurs articulaires; nous montrons que la sérothérapie ne saurait provoquer ni accidents septiques ni albuminurie; nous analysons les résultats des injections préventives chez les tuberculeux, chez les nouveau-nés, chez les adultes, chez les nourrices, chez les femmes enceintes. Nous établissons les doses à employer chez les nouveau-nés, chez les enfants, chez les adultes, chez les sujets atteints de rougeole; nous précisons la durée de l'immunité conférée par les injections préventives; nous notons le délai après lequel les injections doivent être renouvelées; nous insistons enfin sur la bénignité des diphtéries développées malgré l'action préventive du sérum.

Tétanos. — Un premier chapitre est consacré à l'étude des injections préventives en médecine vétérinaire. Puis nous étudions les conditions étiologiques du tétanos chez l'homme et nous tirons de cette étude les indications de l'emploi de la méthode.

La *nature des plaies*, leur localisation, l'impossibilité de les désinfecter suffisamment, leur souillure par la terre, la profession du malade peuvent exposer au tétanos et justifient l'injection du sérum antitétanique.

Les *blessures par armes à feu*, quelle qu'en soit l'origine, quelle que soit la race de l'individu, exposent les sujets au tétanos; la contamination est d'autant plus à craindre en temps de guerre que l'organisation hospitalière est moins méthodiquement réalisée. Il y aurait donc lieu, alors, d'appliquer méthodiquement les injections de sérum antitétanique à tous les *blessés*. Les blessures par cartouches à blanc et par plomb de chasse exigent également l'emploi du sérum.

Aux colonies, la nécessité d'employer le sérum antitétanique est indiquée d'une manière plus urgente encore. En ce qui touche le *tétanos ombilical et obstétrical*, l'emploi du sérum antitétanique s'impose : ce seul moyen pourrait arrêter les effroyables ravages du tétanos ombilical. Le tétanos obstétrical, moins fréquent mais aussi redoutable, sera combattu par les mêmes mesures dans les régions coloniales.

Dans les *campagnes où règne le tétanos*, dans les fermes où il s'est déjà produit, toute plaie souillée, toute plaie difficile à désinfecter, toute plaie produite à l'écurie, à l'étable, à la bergerie, toute plaie consécutive à une chute sur le sol doit être considérée comme susceptible d'engendrer le tétanos et est justiciable du traitement préventif.

Lorsque des cas intérieurs de tétanos se produisent dans une agglomération hospitalière, *tétanos hospitalier*, il y a lieu de redoubler les précautions d'asepsie et de désinfection : ce seul moyen a pu suffire parfois; mais nous croyons qu'il est toujours nécessaire, dès le premier cas intérieur de tétanos, d'employer les injections de sérum sur *tous*

les blessés présents dans la salle et sur tous les sujets opérés avant l'apparition du cas de tétanos.

Les résultats des injections préventives apparaissent nettement par l'analyse des statistiques de Bazy, Schwartz, Reclus, Guinard, Lucas-Championnière, de Gouzien. Les insuccès, reprochés à la méthode, sont d'une extrême rareté et semblent dus soit à la technique défectueuse, soit à un sérum insuffisant. De ces faits se dégagent les règles très précises, si bien mises en valeur par M. Landouzy : dès le premier jour une injection de 10 centimètres cubes doit être faite, une seconde injection doit être pratiquée le troisième jour, puis enfin le dixième jour. En cas d'infection persistante, on renouvellera le traitement tous les quinze jours. Les accidents consécutifs aux injections de sérum sont rares et légers. Nous consacrons un dernier paragraphe à la prophylaxie du tétanos par la poudre de sérum de Calmette.

Infections a streptocoque. — Nous résumons rapidement les résultats que fournit le traitement préventif par le sérum de Marmorek (scarlatine, infections obstétricales).

Peste. — Deux méthodes spécifiques ont été proposées et employées pour combattre la peste : l'une est due à Yersin, c'est l'immunisation par le sérum antipesteux; l'autre, due à Haffkine, est constituée par l'inoculation de cultures tuées par la chaleur. Nous envisageons tour à tour ces deux méthodes dont nous comparons les effets.

Nous étudions successivement l'efficacité des inoculations de *sérum antipesteux*, la durée de l'immunité qu'elles confèrent et les doses qu'il convient d'employer. Nous consacrons des paragraphes aux accidents et aux indications de la méthode. Le procédé *d'immunisation de Haffkine* est étudié suivant la même méthode. Quels sont les résultats de cette vaccination? Quelle est la durée de l'immunité conférée par elle? Quand débute l'immunité? L'inoculation est-elle dangereuse en période d'incubation? Nous étudions les accidents consécutifs à l'inoculation, les doses et les procédés d'inoculation, les modifications proposées par Calmette et Salimbéni.

En résumé, la sérothérapie, d'une action plus rapide et plus sûre, ne confère qu'une immunité passagère, elle ne peut donc mettre l'individu à l'abri de la contagion que grâce à des inoculations répétées, difficiles à appliquer à une population entière; en revanche, elle constitue un excellent procédé de prophylaxie individuelle qui trouve son indication chez les individus exposés à contracter la peste : personnel médical, employés des services sanitaires, famille des pestiférés. La sérothérapie préventive combinée à l'isolement et à la désinfection occupe un rang important parmi les moyens de défense contre la peste.

Ces procédés permettent parfois d'abréger ou de supprimer la quarantaine pour les personnes qui, au sortir d'un foyer de peste, pénètrent

dans un foyer indemne. On conçoit toute l'importance de ce résultat dans les cas où, pour des raisons d'ordre majeur, la quarantaine ne saurait être appliquée ou ne pourrait être suffisamment prolongée.

Quant au procédé de Haffkine, il constitue une excellente méthode de prophylaxie et ne présente aucun danger. La méthode reste, peut-être encore, à perfectionner, mais elle correspond déjà dans une large mesure aux desiderata d'une médication préventive applicable à un grand nombre d'individus lorsqu'un pays entier est menacé par l'invasion d'une épidémie de peste.

Choléra. — Les tentatives de vaccination les plus étendues et les plus importantes ont été faites par Haffkine aux Indes; communiqué dès 1892 à la Société de Biologie, appliqué depuis 1894, le procédé de Haffkine a donné de remarquables succès.

Après avoir résumé les différentes statistiques du service sanitaire des Indes, nous étudions le début et la durée de l'immunisation, les doses qu'il convient d'employer, les accidents et les symptômes de la vaccination anticholérique.

Fièvre typhoïde. — Nous avons consacré ce chapitre à l'étude du vaccin de Wright : nature du vaccin, technique de la vaccination, résultat de la méthode, début et durée de l'immunité.

La méthode de Wright, disons-nous dans nos conclusions, sans entraîner aucun danger pour les sujets inoculés, semble donner des résultats très favorables : diminution considérable du nombre des cas et bénignité relative des fièvres typhoïdes qui se développent malgré l'injection.

L'inoculation peut être dangereuse lorsqu'un sujet, en plein foyer de contagion, est inoculé ou réinoculé à trop haute dose : il peut alors devenir plus apte à contracter la maladie. Néanmoins, lorsque le vaccin de Wright est manié prudemment, lorsque l'inoculation est faite en dehors du foyer épidémique, sur des sujets sains, sur des individus qui ne seront pas exposés aussitôt à la contagion, la méthode ne présente guère de risques. Rarement indiqué pour prévenir la fièvre typhoïde lorsque les mesures prophylactiques ordinaires peuvent être aisément employées, le vaccin de Wright trouve son indication pour les troupes employées dans les expéditions coloniales; c'est ainsi que les Anglais l'inoculèrent tout d'abord aux Indes, où la morbidité par fièvre typhoïde s'était élevée jusqu'à 32,4 p. 100 et la mortalité jusqu'à 9 p. 100.

Fièvre jaune. — Nous résumons brièvement, dans ce dernier chapitre, les recherches expérimentales de Marchoux, Simon et Salembéni sur la prophylaxie expérimentale de la Fièvre jaune.

Prophylaxie de la Fièvre typhoïde par le vaccin de Wright (nº 72).

Dès 1896, Wright faisait connaître un procédé de vaccination contre la fièvre typhoïde et publiait la relation de deux tentatives d'immunisation pratiquées sur l'homme. Depuis cette époque, le vaccin de Wright a été très fréquemment employé en Angleterre; on a publié d'importantes statistiques se rapportant aux armées d'Égypte, des Indes et de l'Afrique du Sud.

Les documents relatifs à la méthode de Wright ont été réunis dans d'importants tableaux synoptiques; nous pouvons en extraire les données suivantes :

Inoculés.	21.815	318 typh. = 1,4 °/₀
Non inoculés.	163.011	4.236 typh. = 2,6 °/₀

Ces chiffres très importants se rapportent à une période de plus de quatre ans; ils résument des résultats obtenus, pour la plupart, sur des troupes coloniales exposées à une contamination constante; les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés étaient exposés aux mêmes risques et l'on s'efforça toujours d'éviter les erreurs : c'est ainsi que le groupe des sujets non inoculés comprend les sujets qui avaient, déjà l'an précédent, été frappés de fièvre typhoïde, et les sujets qui antérieurement avaient déjà été vaccinés.

Il faut donc reconnaître que les cas de fièvre typhoïde sont notablement moins nombreux chez les sujets vaccinés que chez les autres soldats.

La diminution du nombre des décès est encore plus facilement appréciable, ainsi que le montrent ces chiffres :

Inoculés.	18.982	40 décès = 0,21 °/₀
Non inoculés	150.920	957 décès = 0,63 °/₀

Si, d'autre part, nous cherchons quelle mortalité a donnée, dans chacun des deux groupes, la fièvre typhoïde, nous pouvons établir ce pourcentage :

Inoculés. . . .	18.982	302 typh.	40 décès = 13,2 °/₀
Non inoculés. .	150.920	4.190 typh.	957 décès = 22,8 °/₀

Ces résultats sont d'autant plus précis que les sujets inoculés et les sujets non inoculés ont été soignés dans les mêmes hôpitaux et soumis au même traitement.

Ainsi le nombre des cas est environ moitié moindre chez les sujets inoculés et, lorsque ceux-ci, malgré la vaccination, contractent la fièvre typhoïde, la mortalité est encore presque de moitié moindre chez eux que chez les soldats non inoculés. Bien mieux, il est des statistiques qui montrent, chez les sujets vaccinés, un nombre de cas de six à vingt-huit fois moins considérable que chez les autres soldats.

Le *début* de l'immunité paraît se faire plus ou moins rapidement, suivant la dose de vaccin qui a été employée. Lorsque la dose de vaccin est faible, l'immunité peut se montrer dès la vingt-cinquième heure. Dans les foyers épidémiques, il faut donc employer de faibles doses de vaccin pour la première inoculation que l'on fera suivre, huit jours plus tard, d'une deuxième inoculation, faite à dose deux fois plus forte. Au contraire, l'inoculation d'emblée d'une forte dose de vaccin est suivie d'une phase d'accroissement de la réceptivité qui peut durer plus de trois semaines; les fortes doses seront donc réservées aux sujets qui ne seront exposés à la contagion que trois semaines au moins après l'inoculation.

La *durée* de l'immunité que confère le vaccin de Wright est loin d'être établie. Dans ses premiers travaux, Wright déclarait que la durée de l'immunité ne dépassait pas un an, et que les sujets paraissaient devenir moins réfractaires à la fièvre typhoïde au bout de six mois. Il pense aujourd'hui que l'action du vaccin persiste plus longtemps. S'appuyant sur les statistiques, pour l'année 1900, des corps de troupes en garnison aux Indes et en Égypte, il croit que la période d'immunité s'étend jusqu'à la fin de la deuxième année. D'après les documents de l'armée des Indes pour 1901, la durée de l'immunité semblerait même être de trois ans.

DEUXIÈME PARTIE

PATHOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

PLÈVRE, POUMON, TUBERCULOSE

Pleurésies chyliformes tuberculeusee (n° 81).

Le malade qui forme la base de cette étude était porteur d'une pleurésie chyliforme depuis plus de six ans. Cette affection était de nature tuberculeuse, comme le montrèrent les inoculations au cobaye. L'autopsie confirma ce diagnostic. La plèvre droite, tant au niveau de son feuillet viscéral que de son feuillet pariétal, atteignait une épaisseur de 3 millimètres et demi. Elle était d'une coloration jaunâtre. Presque lisse à sa surface, dépourvue de fausses membranes fibrineuses, elle était lardacée et semée de petits nodules caséeux dans son épaisseur. Le poumon, refoulé en haut et en arrière par un épanchement de 1.800 grammes, était légèrement sclérosé. Il présentait, à son sommet, deux tubercules sclérocaséeux du volume d'une noisette. Le sommet du poumon gauche était aussi le siège de deux petits tubercules guéris et crétacés. Les ganglions du hile pulmonaire étaient anthracosiques et parsemés de tubercules calcifiés. Le foie contenait un gros tubercule, saillant à sa face supérieure. Le rein droit et le rein gauche offraient plusieurs tubercules dans leur zone corticale. L'épididyme du côté droit, le canal déférent et la vésicule séminale droite étaient tuberculeux, la prostate et la vessie étaient normales. Le rein droit et la rate montraient de volumineux infarctus. A des lésions infectieuses récentes, s'ajoutaient donc une tuberculose pleurale évidente, et les traces d'une

tuberculose disséminée à allure très torpide. Les résultats de cette autopsie furent confirmés par l'examen histologique de la plèvre.

Dans les cas où la pleurésie chyliforme est due à la tuberculose, présente-t-elle des caractères cliniques qui permettent de la distinguer des autres pleurésies chyliformes? Le début de la pleurésie chyliforme tuberculeuse est variable : tantôt le sujet est un tuberculeux dont l'affection s'ébauche à peine, tantôt il n'a encore présenté aucun signe de tuberculose, comme notre malade. Parfois l'entrée en scène de la pleurésie s'annonce par un point de côté très violent, parfois la douleur est moins intense, comme dans notre cas. Un seul sujet a été ponctionné à cette période de sa maladie, et l'on a retiré de sa plèvre un liquide sérofibrineux; peut-être démontrera-t-on, ultérieurement, que les pleurésies chyliformes tuberculeuses sont constamment précédées d'un épanchement séro-fibrineux, alors que les autres pleurésies chyliformes sont consécutives, d'ordinaire, à un épanchement purulent.

Pendant la période où se forme l'épanchement chyliforme, la santé du patient n'est guère altérée. Il peut même poursuivre l'exercice de sa profession. La pleurésie, pendant cette longue durée, passe inaperçue, jusqu'au jour où, l'épanchement étant devenu très abondant, la dyspnée et la cyanose attirent, enfin, l'attention du malade. Lorsqu'on l'examine, on constate qu'il a peu maigri, que sa fièvre est très légère : les troubles qu'il présente sont dus au seul volume de l'épanchement. Le sujet, cependant, est souvent atteint de quelque autre localisation de la tuberculose, infiltration du sommet, abcès froid costal, épididymite. Aprèsla première ponction, le liquide se reforme rapidement. Puis, tout semble rentrer dans l'ordre : le malade se croit guéri ; il quitte l'hôpital et reprend son métier. Mais la pleurésie n'est pas terminée, le liquide se reforme lentement, et souvent après une période fort longue, pendant laquelle le patient semble s'être rétabli, une nouvelle ponction devient nécessaire.

La terminaison des pleurésies chyliformes tuberculeuses est très variable. Notre malade a vu son épanchement se transformer en épanchement purulent et il a succombé. On doit admettre que la pleurésie chyliforme tuberculeuse comporte un grave pronostic. Sa durée, pourtant, peut être fort longue : notre malade survécut plus de sept ans. Mais à côté des pleurésies chyliformes tuberculenses d'allures torpides, il en est d'autres qui semblent brûler les étapes. Ces pleurésies se développent chez des tuberculeux dont la maladie est bien confirmée; plutôt lactescentes que chyliformes, elles sont suivies, à bref délai, de la mort du malade. Nous avons observé un cas de ce genre, il est rapporté en détail dans ce travail.

Cette étude se termine par quelques recherches expérimentales sur la pathogénie des pleurésies chyliformes.

Autopsie d'un malade atteint de pleurésie sérofibrineuse aiguë (n° 88).

Un malade atteint de pleurésie sérofibrineuse aiguë à lymphocytes succomba au vingt et uniéme jour de son affection à la suite d'une thoracentèse. L'examen macroscopique de la plèvre et son étude histologique démontrèrent l'existence d'un nombre considérable de tubercules militaires et de cellules géantes.

Pleurésie rhumatismale et cytodiagnostic (n° 64).

Le diagnostic de la péricardo-pleurite rhumatismale, si aisé d'ordinaire, peut parfois présenter de sérieuses difficultés : il est délicat de reconnaître la nature des localisations du rhumatisme sur les séreuses, lorsque les déterminations articulaires ont été si légères qu'elles ont passé presque inaperçues. Il est difficile d'interpréter la formule cytologique d'un épanchement rhumatismal lorsque les lymphocytes s'y montrent si abondants qu'on a quelque peine à repousser l'idée d'un *rhumatisme tuberculeux*. La notion récente du rhumatisme tuberculeux a rendu, en effet, malaisés ces diagnostics qui, naguère encore, paraissaient si faciles, et les données cliniques ne suffisent plus pour éclairer ces questions : les recherches du laboratoire, inoculation et séro-diagnostic, peuvent seules y parvenir.

C'est cette question que nous avons eu à étudier sur deux malades du service de notre maître, M. le professeur Dieulafoy. L'histoire du premier malade peut se résumer ainsi : ancien rhumatisant, mais épargné par le rhumatisme depuis six ans, il est atteint de refroidissement et éprouve pendant vingt-quatre heures de légères douleurs articulaires qui lui font craindre un rhumatisme articulaire aigu; mais, brusquement, les accidents articulaires disparaissent et le malade se croit guéri; quatre jours plus tard, cependant, se montre une péricardite, accompagnée d'une pleurésie gauche à faible épanchement. La péricardite entre bientôt en régression, mais l'épanchement pleural augmente. Au vingtième jour de la maladie, une nouvelle poussée thermique se produit et de fugitives douleurs articulaires se réveillent pendant vingt-quatre heures; la péricardite disparaît alors, une endocardite se montre, tandis que la plèvre droite est le siège d'un nouvel épanchement. Deux jours plus tard, l'épanchement est déjà résorbé à

droite et disparaît à gauche. Deux mois après le début de sa maladie, le sujet quitte l'hôpital, porteur d'une lésion mitrale, sans avoir, à proprement parler, présenté de déterminations articulaires de son rhumatisme. La clinique indiquait pourtant qu'il avait été atteint d'une péricardo-pleurite rhumatismale. Les recherches de laboratoire le démontrèrent.

Deux ponctions furent faites au cours de cette pleurésie : la première au moment où l'épanchement pleural atteignait son maximum, la deuxième au moment de sa disparition. Le liquide se présenta chaque fois sous le même aspect; transparent et d'un rouge vif, il contenait peu de fibrine et donnait lieu à un coagulum peu abondant. Centrifugé, il restait encore très coloré : il présentait donc un assez fort pouvoir hémolytique. Ce liquide fut examiné après centrifugation, fixation et coloration. Les globules rouges s'y rencontraient en nombre si considérable qu'ils donnaient aux préparations l'aspect d'un frottis de sang pur. En dehors des hématies, les placards endothéliaux formaient l'élément prédominant; ils se montraient avec leur aspect typique : les cellules étaient tantôt isolées, tantôt, et plus souvent, réunies par groupes de cinq ou six éléments. A côté des placards endothéliaux, l'élément principal était le *lymphocyte*; l'aspect des lymphocytes était caractéristique; on reconnaissait encore de très rares grand mononucléaires et quelques polynucléaires. La numération donnait :

60 placards ou grosses cellules endothéliales;
35 lymphocytes;
5 grands mononucléaires, polynucléaires ou éosinophiles.

La deuxième ponction donna :

Placards et grosses cellules	70
Lymphocytes	25
Polynucléaires	5

20 centimètres cubes de liquide pleural furent inoculés dans le péritoine d'un cobaye : l'animal, sacrifié trois mois plus tard, n'était pas tuberculeux. Le séro-diagnostic, enfin, fait par la méthode de Arloing et Courmont, se montra négatif.

Dans notre second cas, la prédominance des lymphocytes, dans la formule cytologique de la pleurésie rhumatismale, se montra plus manifeste encore; le cytodiagnostic donna en effet :

Globules rouges	En grand nombre.
Lymphocytes	90 p. 100
Polynucléaires	5 —
Eosinophiles	2 —
Cellules desquamées	3 —

Quatre jours plus tard, l'épanchement est en pleine voie de résorption; on y trouve :

Globules rouges	Très nombreux.
Cellules desquamées et placards	60 p. 100
Lympbocytes	35 —
Polynucléaires et éosinophiles	5 —

En présence de cet épanchement pleural, si riche en lymphocytes au moment de la première ponction, on eût pu craindre que le malade ne fût atteint d'un rhumatisme tuberculeux avec déterminations viscérales; le liquide fut inoculé dans le péritoine d'un cobaye, le séro-diagnostic fut pratiqué. Le séro-diagnostic fut négatif; trois mois plus tard, on sacrifia le cobaye inoculé et le diagnostic se trouva confirmé : l'animal n'était pas tuberculeux. L'*apparition des placards* au moment de la deuxième ponction, l'*évolution de la maladie*, tels étaient les deux éléments qui avaient permis de maintenir le diagnostic de pleurésie rhumatismale, avant même que le résultat des travaux de laboratoire ne fût connu.

De ces deux observations, nous pouvons conclure qu'à côté des formules classiques assignées au cytodiagnostic de la pleurésie rhumatismale, il y a place pour deux autres formules : l'une qui peut persister pendant toute la durée de la pleurésie et qui est caractérisée par l'union des placards, des hématies et des lymphocytes; l'autre qui peut marquer le début de la pleurésie et qui est caractérisée par la coexistence des lymphocytes, des globules rouges et de quelques rares placards. Cette deuxième formule ne tarde pas, d'ailleurs, après quelques jours, à prendre le type de la première sur laquelle elle se calque. Dans nos deux cas, les inoculations, le séro-diagnostic, la clinique ont montré qu'il ne s'agissait pas de pleurésie tuberculeuse. Lorsque, au cours d'un rhumatisme à forme franche ou à forme atténuée, on voit survenir une pleurésie, dont la formule cytologique est conforme à celle que nous avons trouvée dans nos deux pleurésies, on n'est pas en droit de poser le diagnostic de rhumatisme tuberculeux avant que la clinique, le séro-diagnostic et l'inoculation n'aient pu démontrer la nature bacillaire de la maladie.

Diagnostic des pleurésies cancéreuses (n° 67).

Le *cytodiagnostic* des pleurésies cancéreuses peut présenter de sérieuses difficultés, soit en raison de la richesse en hématies du liquide, soit à cause de la morphologie même des éléments qu'il renferme. Lorsque le liquide pleurétique est trop riche en hématies, nous en pro-

voquons la dissolution par l'adjonction de trois parties d'eau distillée légèrement formolée à une partie du liquide pleural; la centrifugation se fait alors très facilement ; le seul inconvénient du procédé est de tuméfier un peu les cellules néoplasiques.

Toute pleurésie cancéreuse, soit primitive, soit secondaire, peut présenter trois groupes d'éléments : *a*) des bourgeons cellulaires; *b*) des cellules néoplasiques isolées; *c*) des éléments du sang.

a) Les bourgeons néoplasiques sont de dimensions très variables et sont quelquefois même visibles à l'œil nu; ils constituent des masses limitées par des contours, polycycliques, et arrondis; ces bourgeons mûriformes sont formés d'un protoplasma réfringent, de consistance inégale, semé de vacuoles de dimensions souvent très fortes. Les noyaux sont distribués irrégulièrement, ils sont arrondis, ovalaires ou irréguliers; leur richesse en chromatine est variable; dans un même bourgeon, à côté de noyaux très colorés, on en trouve d'autres pâles ou en chromatolyse. Les contours des cellules qui constituent l'ensemble du placard ne sont jamais nets; enfin le bourgeon possède une épaisseur réelle et ses noyaux sont disposés sur plusieurs plans. Ces caractères différencient le bourgeon cancéreux, si petit soit-il, du placard endothélial. Pourtant, on rencontre parfois dans la pleurésie cancéreuse quelques rares placards endothéliaux;

b) Il est facile de reconnaître la cellule néoplasique isolée, à sa morphologie et à ses réactions tinctoriales, lorsqu'elle se trouve coïncider avec des bourgeons cancéreux ; mais, dans le cas contraire, nous en ferons le diagnostic en nous fondant sur les caractères suivants : dimension très variable des cellules allant du simple au quadruple, dimensions considérables des cellules dans tous les cas ; forme variable de l'élément, le plus souvent pourtant arrondie en ovoïde ; contours nets ; protoplasme épais et réfringent, souvent semé de grains à affinités basophiles, restes de noyaux désintégrés et présentant de fines vacuoles ou de grosses cavités claires; noyaux souvent multiples, riches en chromatine, mais parfois aussi presque incolores, de forme bourgeonnante ou arrondie, souvent placés à l'un des pôles d'une cellule ovoïde. Ces cellules sont les éléments les plus constants dans les pleurésies néoplasiques, leur nombre est souvent *énorme*; une partie d'entre elles peuvent être en voie de désintégration. Nous croyons à leur nature cancéreuse, en nous appuyant sur leur analogie avec les bourgeons néoplasiques qui flottent dans le liquide. Nous basons aussi notre opinion sur une série de coupes histologiques portant sur la paroi pleurale dans les épanchements cancéreux ;

c) Nous n'insisterons pas sur la présence des hématies; notons seulement que sur huit pleurésies cancéreuses nous n'avons rencontré qu'une seule fois un sérum hémolytique; dans un cas, nous avons noté de très rares globules rouges nucléés; dans un autre cas, nous avons

trouvé de très rares lymphocytes; dans un troisième cas, nous avons trouvé des polynucléaires, ayant fait leur apparition, très tardivement, après quinze ponctions. Ajoutons enfin, fait qui prend toute son importance après les recherches de M. Widal, que pas une seule fois nous n'avons rencontré de polynucléaires éosinophiles.

En résumé, la présence de bourgeons cellulaires polymorphes, si petits soient-ils; la présence de cellules réfringentes vacuolaires, irrégulières, à noyaux multiples et d'aspect variable; la rareté ou l'absence des placards endothéliaux, des polynucléaires, et des lymphocytes; l'absence des éosinophiles : tels sont les caractères qui permettent de reconnaître la pleurésie cancéreuse, primitive ou secondaire, hémorragique ou séro-fibrineuse.

Étude pathogénique des pachypleurites (n° 145).

Nous avons essayé, avec M. Letulle, d'éclaircir par l'étude méthodique des lésions pleuro-pulmonaires qui leur correspondent le problème de la persistance indéfiniment prolongée et de la récidive parfois invincible de certains épanchements pleurétiques. Les pachypleurites, mise à part la pleurésie cancéreuse, peuvent se diviser, croyons-nous, en trois groupes distincts :

1° La pachypleurite fibro-caséeuse (tuberculose pleurale nodulaire confluente et généralisée);

2° La pachypleurite tuberculeuse scléro-fibrineuse;

3° La pachypleurite fibroïde et végétante, variété beaucoup plus rare que les deux précédentes, et contrairement à elles de nature non tuberculeuse.

A) *Pachypleurite fibro-caséeuse.* — Les lésions des deux feuillets pleuraux sont à peu près identiques : une pleurite hyperplasique, à la fois néomembraneuse et tuberculeuse, occupe la surface interne de la séreuse. Au niveau du feuillet viscéral, la couche élastique superficielle apparaît fort épaissie, formée de fibres élastiques plus serrées qu'à l'état sain. Sur nombre de points, ce squelette élastique est onduleux et comme plissé : c'est qu'au lieu de demeurer plane et lisse, à la façon normale, la membrane séreuse a été amenée à se plicaturer en même temps que le parenchyme pulmonaire, gêné dans son expension inspiratoire par la masse liquide qui le refoulait et le tassait vers le hile du poumon.

Les autres couches du feuillet viscéral de la plèvre ont suivi le mouvement : la couche cellulo-vasculaire fondamentale s'est épaissie en traçant de fines ondulations ou des froncements profonds; de même la limitante interne a subi un double processus identique de plissement

et de sclérose élastigène. Ces replis de la plèvre viscérale représentent un des éléments les plus importants du collapsus pulmonaire. A côté de légères ondulations, on trouve de nombreuses plicatures moyennes et même des froncements de plus d'un millimètre de haut, c'est-à-dire visibles à l'œil nu. Aucun ordre ne semble régler le nombre, les dimensions ou la forme de ces replis, leur direction générale est plutôt transversale par rapport à l'axe du poumon. Le microscope montre, en plus, que ces grandes dépressions ne sont pas simples à l'ordinaire,

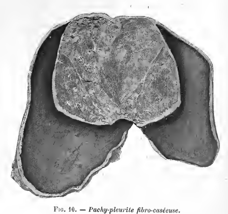


Fig. 10. — *Pachy-pleurite fibro-caséeuse.*

mais ont une apparence ramifiée. La surface de la plèvre est recouverte d'adhérences fibroïdes anciennes qui passent directement à la surface de toutes les plicatures, quelles qu'en soient la forme et les dimensions; ce tissu de néoformation remplit et comble toutes les dépressions de la surface pleurale. Cette disposition montre que l'adhérence des plicatures devient bientôt irréductible et que la décortication chirurgicale de la plèvre viscérale ne peut déterminer le retour du poumon à sa forme normale qu'aux premiers jours de la pleurésie. Les lésions tuberculeuses apparaissent sous la forme d'amas caséeux dans le tissu conjonctif de nouvelle formation. Au-dessus de cette couche fibro-caséeuse existent des stratifications conjonctivo-vasculaires, englobant des amas de fibrine, des follicules tuberculeux et des îlots leucocytaires.

B) *Pachypleurites scléro-fibrineuses.* — Cette variété relève comme la précédente de la tuberculisation de la plèvre, mais il s'agit d'une affection plus bénigne et plus ancienne. Au microscope, le feuillet viscéral présente tous les caractères décrits plus haut : même sclérose élastigène de la membrane fondamentale, même hyperplasie prédo-

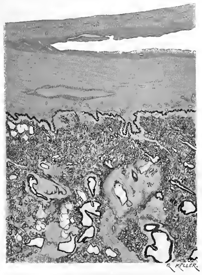


Fig. 11. — *Lésions fibroïdes de la plèvre.*
Collapsus pulmonaire avec nodules tuberculeux.

minante de sa limitante externe, mêmes ondulations encastrées dans le poumon et recouvertes par la néomembrane inflammatoire. Toutefois la formation fibroïde, lésion fondamentale de la pachypleurite, présente des altérations histologiques bien différentes : il s'agit d'un vaste placard scléreux d'une grande épaisseur intimement soudé à la séreuse qu'il recouvre d'un glacis uniforme. Son tissu fibroïde, pauvre en vaisseaux et en cellules, formé de strates conjonctives parallèles,

contient de place en place, au voisinage de la limitante externe, des îlots ovalaires hyalins, parfois anthracosiques, qui constituent des tubercules de guérison. Enfin, à la surface de la coque pleurale, on aperçoit quelques minces couches de fibrine en dégénérescence hyaline, dans les lacunes desquelles on distingue, çà et là, une cellule géante.

Le *collapsus pulmonaire pleurétique* appartient à ces deux formes de

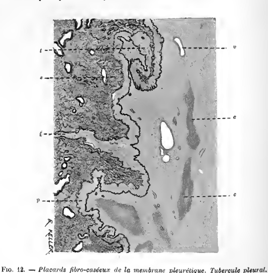


Fig. 12. — *Placards fibro-caséeux de la membrane pleurétique. Tubercule pleural. Collapsus pulmonaire avec plicatures de la plèvre.*

v, néo-membrane fibrosée et vascularisée à la surface de la plèvre viscérale. — *c*, *c*, îlots caséeux enchâssés au milieu des tractus fibroïdes pleurétiques. — *p*, les trois couches de la plèvre viscérale épaissies et sinueuses. — *t*, un nodule tuberculeux avec cellule géante développé dans l'épaisseur du chorion pleural. — *i*, cloison interlobulaire épaissie et plissée. — *s*, parenchyme pulmonaire en collapsus.

pachypleurite. Les cloisons interlobulaires, tassées sous l'action du liquide, dessinent des flexuosités et se raccourcissent. Les veines pulmonaires et les lymphatiques, sous l'influence de la même cause, affectent

une disposition hélicoïde : cet aspect se retrouve aussi bien sur les vaisseaux interlobulaires que sur ceux des lobules et des acini. Les bronches et les bronchioles montrent une lumière déformée et aplatie. Les acini et les infundibula corticaux sont affaissés à l'extrême, leur cavité est réduite à un espace étroit vide ou occupé par de rares cellules à poussière. Les cloisons alvéolaires restent au début normales,

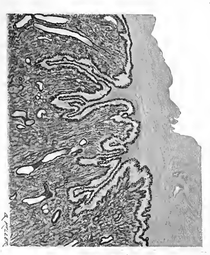


Fig. 13. — *Pachy-pleurite fibroïde. Collapsus pulmonaire.*

mais avec le temps apparaissent des altérations inflammatoires chroniques, dues à la fois à l'action pathogène de la tuberculose et à l'immobilisation du poumon avec stase circulatoire prolongée. La sclérose pulmonaire est caractéristique : les cloisons interlobulaires se sont épaissies peu à peu, leur gaugue conjonctive est devenue fibroïde ou hyaline, la couche des fibres élastiques qui borde les cloisons interlobulaires s'épaissit, les acini et les infundibula sous-pleuraux sont atteints par une sclérose pariétale lente, non végétante, peu élastique, qui rétrécit la lumière alvéolaire et la rend, par endroits, imperceptible.

C) *Pachypleurites fibroïdes végétantes non tuberculeuses.* — Au microscope, les tractus fibroïdes qui constituent la coque pleurale sont denses, serrés, onduleux. Les fibrilles connectives s'y accumulent en épais trousseaux, trés accusés. De nombreux vaisseaux capillaires disposés en réseaux assez serrés en sillonnent les couches superposées, des ilots de leucocytes mononucléaires s'accumulent dans les replis de la plèvre. A la surface de la néomembrane, on ne voit que peu ou même point de fibrine, les tractus fibrillaires du néotissu conjonctif sont



FIG. 14. — *Détails du plissement pleural dans le collapsus pulmonaire pleurétique.*

déchiquetés; quelques leucocytes s'étalent à leur surface. On n'y trouve ni cellules géantes, ni foyers caséeux, ni bacilles tuberculeux. Quant au poumon lui-même, il offre tous les caractéres propres au collapsus sinon récent, du moins encore peu avancé; aussi la sclérose interstitielle y est-elle à peine indiquée.

Le pachypleurite est le plus souvent d'origine et de nature tuberculeuse. La persistance indélébile des plicatures de la plèvre viscérale la rend, d'une façon absolue, inapte à récupérer sa forme parfaite et ses dimensions normales, après évacuation ou résorption du liquide épanché. La sclérose interstitielle des cloisons interlobulaires rétractées et l'épaississe-

ment fibroïde des parois alvéolaires s'opposent à l'expansion complète du parenchyme pulmonaire. Toutes ces conditions mécaniques infectieuses et toxiques coopèrent d'une façon progressive à l'incurabilité de la pachypleurite chronique.

La sclérose paludéenne du poumon
(nos 127 et 140).

Signalée, il y a plus d'un demi-siécle par Heschl, mise en valeur quatre ans plus tard par Charcot dans sa thése d'agrégation sur les pneumonies chroniques (1860), puis, six ans aprés, par Lancereaux, l' « induration palustre du poumon », la « pneumonie chronique paludéenne », devint pour la premiére fois l'objet d'une étude histologique approfondie par Laveran.

Le fait clinique que nous avons observé est des plus caractéristiques. Nous avons pu suivre, trois années durant, un paludéen sujet à de nombreux accés, au cours desquels la constatation des hématozoaires fut faite. En outre, le malade avait, à de fréquentes reprises, présenté pendant ses accés des signes manifestes de congestion pulmonaire circonscrite au sommet du poumon droit. Peu à peu, nous avions vu se développer au-dessus comme au-dessous de la clavicule droite tous les signes d'une induration chronique du poumon. Les crachats n'avaient jamais contenu de bacilles de Koch et, malgré une hésitation bien naturelle à admettre l'existence d'une cirrhose paludéenne du sommet simple, — nous entendons, par là, exempte de toute association tuberculeuse, — nous en étions arrivés à ce diagnostic, lorsque le malade mourut subitement.

A l'autopsie, le foie était énorme, pigmenté; ses lobules se montraient bouleversés en grand nombre par une hyperplasie nodulaire généralisée à toute l'étendue de la glande; la rate, congestionnée, pesant 600 grammes, était gorgée de deux sortes de pigments, mélanique et sidérosique. Ces deux organes confirmaient de tous points le diagnostic porté pendant la vie; le paludisme chronique était certain.

La cause de la mort subite nous sembla imputable à une tuberculisation caséeuse à peu prés totale des deux glandes surrénales. La maladie d'Addison, dans ce cas, avait évolué d'une façon pour ainsi dire latente, masquée, du moins, par la cachexie paludéenne.

Le péritoine sus-ombilical était parsemé de granulations tuberculeuses miliaires, anciennes, fibroïdes.

L'état du poumon droit attirait fortement l'attention. Le sommet, en effet, *libre de toute adhérence*, montre sa partie antéro-externe transformée, sur une hauteur de 8 à 9 centimétres, en un bloc massif de sclé-

rose. Cette lésion ainsi circonscrite au haut du lobe supérieur est remarquable non seulement par sa consistance anormale, fibroïde, caractéristique, mais encore et surtout par une coloration inaccoutumée. Au lieu du ton foncé, gris bleuâtre pouvant aller au vert noirâtre,

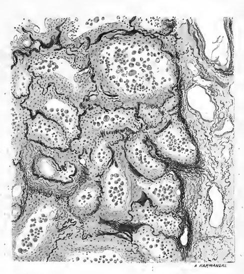


Fig. 15. — *Cirrhose paludéenne du poumon* (sclérose fibroïde élastigène systématique). — Coloration hématéine-orcéine. Grossissement 110/1.

Toutes les coupes d'alvéoles infundibulaires occupant la figure montrent leurs cloisons épaissies, fibroïdes et congestionnées.

Le squelette élastique de chaque alvéole est manifestement hyperplasié et demeure en place au centre de la cloison épaissie.

Les cavités respiratoires contiennent de nombreux éléments cellulaires de différents ordres.

Tous les vaisseaux sanguins sont dilatés, y compris les capillaires alvéolaires. Quelques veinules inter-acineuses ou péri-lobulaires se reconnaissent à la béance de leur cavité et à l'épaississement élastique de leurs parois.

A droite, un espace inter-lobulaire épaissi, cyanosé.

habituel dans la sclérose pulmonaire du sommet, et qui permet de

reconnaître, à l'œil nu, la lésion décrite sous le terme de « pneumonie ardoisée », affection chronique d'une fréquence extrême, mais affectant, à la vérité, une étendue plus restreinte que dans le cas actuel, la zone indurée offre ici une teinte *jaune brunâtre chamois* tout à fait spéciale. Cette tonalité, qui diffère profondément de la coloration blanc grisâtre propre à l'induration « grise » du poumon, est surtout marquée dans la région antérieure du sommet. La partie postérieure, elle, serait plutôt plus foncée; elle tire davantage vers le bleu terne, ardoisé, classique.

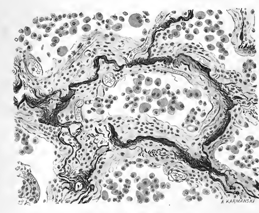


FIG. 16. — *Sclérose paludéenne du poumon* (sclérose alvéolaire systématique). Coloration hématéine-orcéine. Grossissement 225/1.

La figure montre la coupe de six alvéoles, coupés d'une façon bien orientée, perpendiculaire à la surface des parois.

Le squelette élastique de la cloison inter-alvéolaire est hyperplasié d'une façon considerable, mais restée méthodique, sans mutilation d'aucune sorte. Autour de cet axe élastique un tissu conjonctivo-vasculaire scléreux, très riche en capillaires, s'est formé. Il est impossible de savoir s'il y a eu néoformations vasculaires.

A l'intérieur des alvéoles, nombreuses cellules flottant dans la lumière aérienne.

Le contraste entre ces deux départements du sommet du lobe supérieur; l'un antéro-externe, fort étendu, de couleur chamois, l'autre postéro-interne, beaucoup plus limité, gris ardoisé, ne peut échapper à la première inspection.

Les lésions microscopiques de cette sclérose, si remarquable déjà à l'œil nu, sont les suivantes. Il existe une cirrhose pulmonaire, cirrhose interstitielle systématisée à l'ensemble des appareils lobulaires du sommet. Les cloisons interlobulaires et interacineuses, les parois alvéolaires elles-mêmes sont épaissies, condensées, fibroïdes, et cloisonnent de leurs travées régulières la totalité du parenchyme respiratoire; seules,

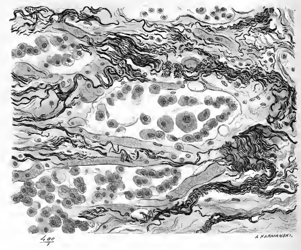


Fig. 17. — *Congestion chronique paludéenne de l'alvéole pulmonaire.*
Coloration hématéine-orcéine. Grossissement 1/400.

Deux alvéoles, encastrés en plein tissu pulmonaire sclérosé et riche en fibres élastiques hyperplasiées, montrent leur paroi doublée par des capillaires ectasiés, gorgés de sang.
Les épithéliums desquamés, cuboïdes et vésiculeux pour la plupart, y dessinent des bandes cellulaires parallèles à la paroi alvéolaire.

les bronchioles, avec leurs vaisseaux satellites, ont moins souffert et paraissent plutôt dilatées. Les colorations électives du tissu élastique (en particulier l'orcéïne) démontrent que cette singulière sclérose interstitielle, loin d'être mutilante, respecte, d'une façon générale,

l'armature du poumon et est essentiellement *élastigène* : toutes les travées fibreuses, sans exception, sont gorgées de fibres élastiques proliférées, tassées, accumulées même en certains points d'une façon extraordinaire, non habituelle dans la plupart des scléroses pulmonaires, sauf peut-être dans les bandes d'alvéolite fibreuse qui circonscrivent les cicatrices mutilantes de la pneumonie ardoisée méta-tuberculeuse.

Sur ce terrain de fibrose élastigène, viennent se greffer, de place en place, des îlots inflammatoires plus récents, subaigus, consistant en de vastes nappes d'éléments leucocytaires, mononucléaires pour l'immense

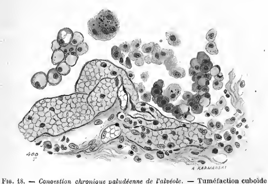


Fig. 18. — *Congestion chronique paludéenne de l'alvéole.* — Tuméfaction cuboïde (état dit « fœtal ») et dégénérescence séreuse (état vacuolaire) des épithéliums de l'alvéole pulmonaire. Congestion chronique des capillaires. Grossissement 400/1.
La congestion chronique des capillaires de l'alvéole est, ici, portée à son maximum. On peut compter huit à neuf globules rouges, de champ, dans un capillaire saillant à l'intérieur de l'alvéole.
Les épithéliums désquamés sont tuméfiés, gorgés de liquide.
Une grosse cellule à poussières, au haut de la préparation, avec quatre noyaux.

majorité, infiltrées dans les mailles de tissu conjonctif; ces fusées sont surtout nombreuses au pourtour des bronchioles; dans l'épaisseur des bronches, légèrement dilatées, qui coupent les placards fibreux, on trouve, de même, une foule de leucocytes diapédésés.

Ce qui caractérise, en second lieu, la cirrhose palustre, dans cette observation, c'est l'infiltration de la gangue scléreuse par deux sortes de pigments colorés, associés à une proportion très minime d'anthra-

cose. De ces deux variétés de pigment, l'une, la moins importante, se compose de granulations pulvérulentes, d'un jaune ocre brillant, très irrégulières, souvent anguleuses et chargées de fer, comme prouve la réaction ferro-cyanure de potassium-acide chlorhydrique qui les teinte en bleu foncé. Ce pigment sidérosique est surtout apparent dans les cavités alvéolaires, phagocyté qu'il est par les cellules à poussières. L'autre pigment, beaucoup plus foncé, d'un brun rouge sombre, se compose de granulations arrondies, de dimensions variables, certaines atteignant plusieurs μ de diamètre, et semées dans les mailles interstitielles sans aucun ordre, souvent au milieu des poussières de charbon. Elles résistent à l'acide chlorhydrique et disparaissent sous l'action du sulfhydrate d'ammonium. Il s'agit, à n'en pas douter, de pigment mélanique paludéen déposé dans le tissu pulmonaire au cours des accès fébriles.

Les alvéoles pulmonaires sont, suivant les points observés, tantôt larges, gorgés d'éléments cellulaires variés, épithéliums desquamés, leucocytes, cellules à poussières (macrophages) et globules rouges du sang, tantôt au contraire rétrécis, affaissés, tassés par l'épaississement marqué de la cloison alvéolaire fibrosée; dans ces dernières cavités, autant que dans les grandes, les épithéliums alvéolaires sont, d'ordinaire, tuméfiés, transformés en cellules cuboïdes ou cubiques et dessinent une bordure haute et régulière, signalée pour la première fois, par M. Laveran, dans la sclérose paludéenne du poumon.

Les cellules à poussières, les macrophages qui sont en maints endroits accumulés dans les alvéoles contiennent fréquemment, pour le même élément uni ou multinucléé, et des grains de pigment mélanique, et des fragments de pigment ocre, et même, mais en minimes proportions, des poussières plus ou moins anguleuses de charbon.

Quelques cavités alvéolaires larges, en passe de transformation emphysémateuse, sont gorgées de sang et de leucocytes et ont leurs vaisseaux pariétaux surdistendus, indiquant de la sorte un état de congestion subaiguë très notable.

Tous les détails qui précèdent nous permettent d'affirmer la nature non tuberculeuse de cette sclérose pigmentaire du sommet; ils nous autorisent, de même, à rejeter l'hypothèse d'une « induration rouge » cardiopathique du poumon. Le pigment mélanique infiltré dans les tissus et englobé dans les cellules à poussières confirme notre diagnostic de lésion inflammatoire chronique *paludéenne* du poumon. Cette cirrhose systématique du parenchyme respiratoire diffère de la sclérose péri-tuberculeuse par l'absence des cicatrices mutilantes, constantes au sein de toute « pneumonie ardoisée » méta-bacillaire.

Au surplus le sommet même de ce poumon, sur une hauteur d'un demi-centimètre, portait une mince bordure de pneumonie ardoisée

vraie, corticale, dans laquelle des désordres typiques existaient : ruptures nombreuses du squelette élastique pleural et sous-pleural, multiples îlots d'alvéolite oblitérante fibroïde juxta-cicatricielle, anthracose diffuse; ces lésions caractéristiques contrastaient du tout au tout avec l'affection paludéenne sous-jacente et permettaient une comparaison instructive. Elles nous servirent, en outre, à soupçonner le mécanisme pathogénique qui semble avoir présidé, dans ce cas, à la localisation du « paludisme pulmonaire ». Les lésions chroniques dues à la « tuberculose de guérison » ont été, lors des accès fébriles, le point d'appel de poussées congestives réitérantes du sommet et, avec le temps, la cause d'une sclérose mélanique circonscrite à la partie supérieure du parenchyme respiratoire.

Les abcès dysentériques du poumon
(nos 101 et 105).

Les cas d'abcès dysentériques du poumon sont rares, on n'en connaît pas plus de sept ou huit observations. Les deux cas que nous avons publiés, sans être identiques l'un à l'autre, permettent néanmoins d'isoler assez nettement le syndrome morbide. Tantôt au cours d'une dysenterie chronique, tantôt au cours d'une poussée dysentérique aiguë, survient un point de côté violent accompagné de dyspnée, de toux et parfois d'hémoptysie. Après une période pendant laquelle les symptômes pulmonaires paraissent se calmer, surviennent des vomiques fractionnées de coloration brunâtre. Bientôt à celles-ci font suite de véritables vomiques formées d'un pus dont l'aspect rappelle celui des abcès du foie : l'examen histologique y montre des polynucléaires, des éosinophiles et des amibes. Ces phénomènes se répètent d'une façon quotidienne, le malade maigrit et prend l'apparence d'un tuberculeux. L'examen du thorax ne montre ni voussure ni œdème, l'auscultation ne permet de découvrir qu'une zone de submatité et quelques râles humides. Le foie n'est ni gros ni douloureux.

L'examen radiographique ne montre pas de soulèvement du dôme diaphragmatique, il ne révèle qu'une zone obscure à contour mal défini, siégeant au-dessous du diaphragme. Le diagnostic se base sur l'existence des symptômes pulmonaires, survenant d'emblée (point de côté, dyspnée, toux, hénoptysie), sur l'absence de tout symptôme hépatique, sur les résultats de l'examen radiographique. L'intervention opératoire donne issue à un pus rougeâtre ou brun strié de jaune, sa quantité peut s'élever à un litre. La pneumotomie a toujours été suivie de guérison, quelque grave que fût l'état du malade avant l'intervention opératoire.

Rupture d'un anévrysme dans les bronches. Étude des lésions pulmonaires (n° 22).

Le malade, atteint depuis trois ou quatre jours d'une fièvre élevée, avait présenté à plusieurs reprises dans l'espace d'une semaine d'abondantes hémoptysies. Au moment de l'entrée à l'hôpital, son expectoration était constituée par des crachats muco-purulents très abondants et striés de sang. L'auscultation du poumon montrait en avant et en arrière des deux côtés une série de foyers broncho-pneumoniques. Cinq à six heures après son arrivée à l'hôpital, le malade était atteint d'une hémoptysie foudroyante et succombait. L'autopsie montra qu'il s'agissait d'un anévrysme de l'aorte, rompu en deux temps. Au moment des premières hémoptysies une partie du sang pénétra dans les bronches, puis dans le poumon lui-même. Le sang se comporta à la façon d'un corps étranger des voies aériennes, provoqua l'apparition d'une broncho-pneumonie et le malade mourut d'une rupture plus complète de son anévrysme. Dans ce travail sont longuement analysées les lésions pulmonaires provoquées par la pénétration du sang dans les alvéoles pulmonaires.

Recherches sur la présence du bacille de Koch dans le sang (n° 69).

Existe-t-il chez l'homme, peut-on provoquer expérimentalement sur l'animal des septicémies tuberculeuses? Après nous être assuré que l'hydro-hémolyse n'exerçait aucune action fâcheuse sur le bacille de Koch, nous nous sommes adressé à notre procédé, l'hydro-hémolyse, pour apporter quelque lumière dans cette question.

Nous avons donc cherché à déterminer le temps pendant lequel les bacilles tuberculeux, introduits dans le torrent circulatoire de lapins, pouvaient être retrouvés dans le sang. Nous avons, comme on le verra, contrôlé maintes fois les résultats fournis par l'hydro-hémolyse au moyen des inoculations aux animaux. Ces inoculations ont été faites par plusieurs procédés différents : tantôt les cobayes réactifs ont reçu, dans le péritoine, une forte dose de sang complet; tantôt, au contraire, on leur a injecté les culots de centrifugation, produits par l'hydro-hémolyse, soit dans le péritoine, soit sous la peau, soit enfin dans la mamelle en état de lactation. Quel que fût le mode d'inoculation, l'intégrité ou au contraire la tuberculisation des cobayes réactifs

devait prouver l'absence ou la présence réelle des bacilles dans le sang injecté.

De ces expériences, il ressort que :

Le 1er jour,	on a eu	4	résultats positifs,	0	négatif,	sur	4	examens.
2^e^	—	2	—	1	—		3	—
3^e^	—	2	—	0	—		2	—
4^e^	—	4	—	0	—		4	—
5^e^	—	2	—	0	—		2	—
6^e^	—	0	—	1	—		1	—
7^e^	—	1	—	1	—		2	—
8^e^	—	0	—	2	—		2	—
9^e^	—	1	—	1	—		2	—
10^e^	—	0	—	1	—		1	—

Il est donc certain que les bacilles tuberculeux *ne séjournent pas longtemps dans la circulation*, tout au moins d'une manière constante : ils ne font, au bout de quelques jours, qu'y passer par petites décharges minimes et éphémères.

Diagnostic de la tuberculose pulmonaire par l'inoculation intra-mammaire

(n° 86).

Dans un travail fait en collaboration avec le Dr Ronzoni, nous avons étudié les résultats d'inoculation des crachats dans la mamelle du cobaye. Pour éviter les suppurations de la mamelle et les phlegmons gazeux de la paroi, nous avons toujours soumis les crachats à l'action de la chaleur avant de les inoculer. Le crachat, dissocié dans 2 ou 3 centimètres cubes de sérum artificiel stérilisé, est placé dans une boîte de Pétri flambée que l'on met pendant une heure à l'étuve à 54 degrés; on expose de nouveau, le lendemain, les crachats à l'action de la chaleur pendant vingt minutes. Grâce à cette chauffe discontinue, le bacille est resté virulent et les autres microbes sont devenus inoffensifs, on peut donc facilement injecter 1 centimètre cube de crachats dans la mamelle du cobaye. Nos inoculations, répétées dans douze cas, ont toujours été positives; les bacilles sont apparus dans le lait, une fois au sixième jour, une fois au septième, trois fois au huitième, trois fois au dixième, une fois au onzième, une fois au douzième, deux fois au quatorzième. L'autopsie de l'animal a constamment confirmé les résultats de l'examen du lait. Nous pensons donc qu'il y a intérêt à employer l'inoculation mammaire chaque fois que l'on hésite à poser le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, soit parce qu'on ne peut découvrir de bacilles dans les crachats, soit parce qu'il y a quelque doute sur la nature des bacilles acido-résistants qu'ils renferment.

Diagnostic de la tuberculose par les procédés de laboratoire (n° 75).

Dans ce court volume nous avons résumé l'ensemble des travaux publiés sur ce sujet (1905). Nous avons exposé tour à tour la technique et les résultats du séro-diagnostic d'Arloing et Courmont, du cytodiagnostic, de la bactérioscopie directe et indirecte du sang et des liquides séro-fibrineux, des procédés de culture et d'inoculation. Nos conclusions s'appuyaient sur les travaux que nous avions poursuivis pendant cinq ans dans le laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu sous la direction de M. le professeur Dieulafoy.

Séro-diagnostic. — Après avoir indiqué comment furent obtenues les premières cultures homogènes et agglutinables du bacille de Koch nous décrivons la technique du séro-diagnostic : état des cultures propres à la réaction, dosage de l'activité du sérum, lecture des résultats, interprétation du séro-diagnostic. Nous résumons les renseignements fournis par les méthodes pour la tuberculose pulmonaire de l'adulte, pour les tuberculoses chirurgicales, pour la tuberculose de l'enfant. Nous montrons quelles peuvent être les causes d'erreur. Nous terminons enfin en établissant que la méthode d'Arloing et de Courmont, si elle est employée sur des sujets indemnes de fièvre typhoïde et sur des malades qui n'ont pas été soumis au traitement mercuriel, fournit de très importants renseignements. L'agglutination est une réaction de défense; le séro-diagnostic ne décèlera pas d'ordinaire de tuberculose avancée ou grave, mais il facilitera le diagnostic des lésions initiales de la tuberculose pulmonaire et il permettra de reconnaître les infections tuberculeuses qui évoluent lentement et à bas bruit. Les renseignements fournis par le séro-diagnostic se rapprochent de ceux qui sont donnés par l'épreuve de la tuberculine. Les deux méthodes démontrent que l'organisme est entaché de tuberculose, sans pouvoir prouver que l'accident dont on recherche l'origine soit dû à cette maladie.

Le séro-diagnostic des épanchements fournit des résultats constants et très nets. La plupart des exsudats tuberculeux (pleurésie, ascites) agglutinent le bacille de Koch à 1 p. 5 et à 1 p. 20, mais les épanchements en relation avec une tuberculose aiguë ou virulente ne donnent que des résultats négatifs.

Cytodiagnostic. — Dans une première partie de ce chapitre nous décrivons la technique de la méthode. Une deuxième partie est consacrée au résultat du cytodiagnostic dans les pleurésies sérofibrineuses aiguës, les pleurésies tuberculeuses secondaires, les pleurésies hémorragiques, les épanchements péricardiques, les épanchements périto-

néaux, les hydrocèles, les épanchements articulaires, les méningites.

Phénomène de Marmoreck et tuberculine-réaction-indirecte. — Après avoir décrit le phénomène de Marmoreck, nous étudions la tuberculine-réaction-indirecte que nous avons été le premier à proposer.

Bactérioscopie. — La bactérioscopie directe ne donne de résultat positif que dans 2 p. 100 des cas de pleurésie. La bactérioscopie du liquide céphalo-rachidien ne donne de résultat positif que dans 57 p. 100 des observations : cette méthode ne possède donc une réelle valeur que lorsqu'elle donne un résultat positif; un résultat négatif ne saurait démontrer que la méningite n'est pas due au bacille de Koch. La bactérioscopie directe du sang toujours négative dans la tuberculose chronique n'a fourni qu'exceptionnellement des résultats dans la tuberculose aiguë.

Après avoir décrit les procédés de bactérioscopie indirecte de Bezançon, Griffon et Philibert, de Jousset et de Lesieur, nous établissons les conclusions suivantes :

1° Le sang ou les liquides sérofibrineux soumis à l'inoscopie ou à l'homogénisation sont susceptibles de contenir des bacilles acido-résistants qui diffèrent du bacille de Koch; tantôt ces bacilles préexistent dans le sang recueilli aseptiquement, tantôt ils y pénètrent accidentellement au cours des manipulations;

2° Il est impossible d'affirmer qu'un bacille acido-résistant, isolé dans la fibrine, est un bacille tuberculeux, s'il ne possède pas la morphologie du bacille de Koch; on doit considérer comme douteux, ou très suspects, les bacilles longs, onduleux, ramifiés, disposés en amas ou cocciformes;

3° Pour identifier un bacille acido-résistant avec le bacille de Koch, on doit non seulement s'assurer qu'il en présente la morphologie, mais aussi qu'il résiste à la décoloration énergique par les acides dilués, et en particulier par l'acide nitrique au tiers;

4° Les bacilles acido-résistants ne peuvent vraiment être considérés comme des bacilles de Koch que si leur inoculation est apte à provoquer la tuberculose généralisée du cobaye; l'inoculation des bacilles acido-résistants non spécifiques peut déterminer l'apparition d'un chancre et d'une adénopathie caséeuse.

A ces méthodes bactérioscopiques nous préférons donc les procédés basés sur l'hémolyse, procédés de Loeper et Louste, procédé de Nattan-Larrier et Bergeron.

Procédés de culture. — Le seul milieu sur lequel puissent se développer rapidement des cultures premières du bacille de Koch est la gélose au sang, ce milieu est donc le seul qui puisse servir au diagnostic de la tuberculose. L'ensemencement sur sang gélosé rendra quelques services pour l'étude des liquides pleuraux, mais on l'emploiera plus utilement pour le diagnostic des méningites. Le procédé de culture de Bezançon

et Griffon pourra encore faciliter le diagnostic des épanchements séreux riches en bacilles (péritonite tuberculeuse, pneumothorax) ou celui des collections purulentes (pleurésies, abcès froids).

Procédés d'inoculation, méthode de la mamelle. — Après avoir décrit la technique de la méthode, nous en résumons les résultats, pour l'étude des pleurésies purulentes, des abcès froids, des tuberculoses articulaires, des méningites tuberculeuses, des tuberculoses rénales et pulmonaires.

Tuberculose et gestation
(n° 54).

Les rapports réciproques de la tuberculose et de la gestation peuvent être envisagés à un double point de vue. L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose constitue une première et importante question; mais, à côté de ce problème, peut s'en poser un autre que nous avons, seul, étudié dans ce travail : *la tuberculose exerce-t-elle une action réelle sur la gestation*; *peut-elle en entraver le cours*; *peut-elle même empêcher la fécondation*?

Nous avons divisé notre étude en deux parties : dans une première série d'expériences, nous avons inoculé un animal au cours d'une gestation régulière, nous avons cherché quelle conséquence avait, pour les petits, la pénétration du bacille de Koch dans l'organisme maternel; dans une deuxième série d'études, nous avons examiné si la grossesse pouvait se produire et de quelle manière elle se comportait lorsque l'animal avait été préalablement inoculé. Nos premières recherches établissent le mode d'action de la tuberculose sur la grossesse; les dernières montrent l'influence de la tuberculose sur la conception.

A. — Si nous choisissons une femelle de cobaye, dont la gestation est en pleine évolution régulière, si nous faisons pénétrer dans l'organisme maternel soit des bacilles de Koch, soit les substances toxiques qu'ils élaborent, quel effet obtiendrons-nous, déterminerons-nous la mort du fœtus, provoquerons-nous l'avortement?

Nos inoculations sont faites sous la peau, à l'aide d'une culture récente et virulente, obtenue sur milieux solides. Les résultats diffèrent suivant la période de la gestation où le bacille de Koch pénètre dans l'organisme maternel. Si l'inoculation est faite *avant la troisième semaine*, la mort des petits survient dans un délai de dix à quinze jours; l'avortement ne se produit pas; mais à la fin du deuxième mois, lorsque l'on pratique l'autopsie du cobaye, on trouve fixés dans les cornes utérines des œufs encore intacts dont les fœtus sont momifiés. Les bacilles pénètrent-ils dans l'organisme maternel *de la cinquième à la septième semaine* : dans un délai d'une quinzaine de jours, on constate

une mise-bas prématurée; faite à la fin de la septième semaine, l'inoculation provoque la naissance des petits ou reste sans effet. Ainsi se trouve confirmée une règle générale : *une intoxication qui, au début de la grossesse, amène l'arrêt de développement ou la mort du fœtus, ne provoque à la fin de la gestation que d'importantes réactions cellulaires dans l'organisme fœtal.*

Dans cette série de recherches, l'avortement n'avait jamais succédé immédiatement à l'inoculation bacillaire. Le délai le plus court, après l'inoculation d'une culture bacillaire, avait été de cinq jours, le délai moyen de dix à quinze jours; nous pouvions donc en induire que la dose des poisons que nous introduisions avec les corps bacillaires n'était pas suffisante à elle seule pour provoquer l'avortement; celui-ci ne survenait, sans doute, qu'au moment où l'organisme maternel, réagissant à l'inoculation, fournissait, à son tour, à l'organisme fœtal des toxines tuberculeuses. Quels résultats pouvait-on obtenir par l'injection directe à la mère de poisons tuberculeux, à dose massive?

Pour élucider cette question nous avons, tout d'abord, eu recours à une solution de tuberculine brute diluée au 1000e en sérum stérilisé. Une injection de 2 centimètres cubes produit, chez une femelle pleine de cinq semaines, un avortement en quarante-huit heures; une injection de 1 centimètre cube, pratiquée sur une femelle pleine de sept semaines, provoque la mise-bas prématurée. Nous avons essayé, d'autre part, d'injecter à dose massive un liquide pleurétique. Une injection de 100 grammes, faite en trois fois, dans le péritoine d'une femelle pleine de six semaines, a provoqué, dans un délai de vingt-quatre heures, l'avortement; une injection de 20 grammes, faite dans le sac mammaire, a provoqué, dans plusieurs cas, un avortement du douzième au quinzième jour. L'action toxique des liquides tuberculeux et celle de la tuberculine paraissent donc de tous points comparables. Mais quel est le mécanisme de l'interruption de la grossesse? Les lésions fœtales jouent-elles ici le premier rôle, ou la place principale appartient-elle à l'altération placentaire? Une de nos expériences paraît répondre à cette question. Sur une femelle pleine de six semaines et demie, nous pratiquons par doses fractionnées une inoculation intrapéritonéale de 100 grammes de liquide sérofibrineux provenant d'une pleurésie. Cinq jours après la femelle est sacrifiée. L'utérus contient deux fœtus : l'un est mort et macéré, l'autre est vivant et possède des mouvements actifs. Les deux placentas sont recueillis et examinés. Le placenta du fœtus macéré montre une thrombose complète de tous les vaisseaux maternels, atteignant à la fois les gros sinus périlobulaires et les canaux intralobulaires; les vaisseaux fœtaux sont vides et affaissés. Le placenta du fœtus vivant présente, çà et là, quelques vaisseaux atteints de thrombose récente.

Dans ce cas, la mort du fœtus était certainement la conséquence de la thrombose placentaire qui, elle-même, était, sans doute, sous la dépendance de l'injection intrapéritonéale du liquide pleurétique.

B. — Lorsqu'un animal a été préalablement inoculé avec un bacille virulent, comment se comporte chez lui la gestation? Cette question peut elle-même se diviser en deux chapitres : chez une femelle tuberculisée, la conception pourra-t-elle se produire; si elle se produit, pourra-t-elle aboutir à la naissance de petits normaux?

Dans une première série de recherches, six femelles, après avoir reçu une inoculation intrapéritonéale, sont placées, chacune, pendant un mois dans la cage d'un mâle normal. Ces femelles sont sacrifiées à la fin du deuxième mois; deux d'entre elles possèdent dans leur utérus des fœtus âgés de six à sept semaines; ces fœtus paraissent normaux, les placentas n'offrent pas de lésions apparentes.

Dans une deuxième série d'expériences, nous mettons en contact sept couples de cobayes récemment inoculés. Nous obtenons ainsi trois gestations. Dans un premier cas, la conception se produit huit jours après l'inoculation, alors que la tuberculose n'est encore manifeste chez aucun des deux générateurs, et, vingt-huit jours plus tard, les petits sont encore vivants. Dans un deuxième cas, c'est trente jours après l'inoculation, lorsque les deux générateurs sont manifestement tuberculisés, que la conception se produit et la gestation se poursuit régulièrement. Dans un troisième cas, la conception se fait douze jours après l'inoculation, mais au bout de huit jours, à l'autopsie de l'animal, si l'utérus contient un œuf vivant et complet, on en trouve un autre dont les membranes intactes ne renferment pas de fœtus, et, enfin, un troisième qui, arrêté dès le début de son évolution, se présente sous la forme d'un petit nodule à peine gros comme un pois.

La conception peut donc se produire, dans un cas sur trois environ, chez une femelle tuberculeuse; c'est peu de temps après l'inoculation, dans les deux semaines qui la suivent chez le cobaye, que la fécondation peut se faire, et la gestation nous a paru pouvoir se poursuivre au moins jusqu'à la cinquième ou la sixième semaine.

CHAPITRE II

CŒUR, VAISSEAUX, SANG, ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La tuberculose du cœur et des vaisseaux
(nos 7, 8 et 13).

Nous avons dans plusieurs communications étudié la tuberculose du myocarde; nos observations et nos recherches histologiques ont été résumées dans la thèse de Fuchs (*Thèse de Paris*, 1899). Tantôt la tuberculose du myocarde résulte de la propagation au cœur d'un abcès froid du péricarde, tantôt la localisation du bacille se fait d'emblée dans les couches sous-endocardiques du muscle cardiaque. La tuberculose par propagation se termine souvent par la granulie généralisée, tandis que la tuberculose sous-endocardique est toujours une conséquence secondaire de la diffusion du bacille dans tout l'organisme. Nous ne résumerons ici que l'une des observations que nous avons rapportées. Notre malade, à la suite d'une rougeole, présenta une adénopathie trachéo-bronchique. Au cours de cet état survinrent des accidents pulmonaires peu intenses pour lesquels le malade entra à l'hôpital. On ne constatait alors qu'une fièvre légère, une bronchite et une hypertrophie manifeste du foie et de la rate. Brusquement, au bout de cinq jours, la fièvre s'élève, la dyspnée devient intense et une granulie pulmonaire généralisée évolue en quinze jours. L'autopsie montra une hypertrophie considérable des ganglions trachéo-bronchiques et en particulier des groupes juxta-trachéaux et inter-trachéo-bronchiques. Ces ganglions étaient intimement adhérents à la trachée, au péricarde et aux vaisseaux de la base du cœur. Il existait une symphyse tuberculeuse complète et ancienne du péricarde; sur certains points cette lésion affectait l'apparence d'un véritable abcès froid. Les masses ganglionnaires, adhérentes à l'auricule droite, l'avaient englobée dans leur masse; dans l'oreillette droite, on trouvait une volumineuse végétation caséeuse recouverte par l'endocarde, qui était érodée à sa surface. A un centi-

mètre au-dessus de cette lésion principale, on trouvait un deuxième tubercule, de dix millimètres de diamètre environ, recouvert par l'endocarde. Les deux poumons étaient le siège d'une granulie intense. Des lésions tuberculeuses aiguës et récentes existaient au niveau de la rate, du foie et des deux reins. Il est facile de comprendre et d'interpréter les phénomènes qui caractérisent cette observation. Notre malade, atteint d'adénopathie trachéo-bronchique, fut ultérieurement frappé d'une symphyse cardiaque tuberculeuse qui évolua à bas bruit. L'envahissement de l'oreillette droite et l'ulcération de l'endocarde permirent au bacille tuberculeux de se déverser dans le courant circulatoire et déterminèrent la granulie. Ce cas présente donc toute la rigueur d'une étude expérimentale.

Les tubercules vasculaires primitifs sont rares, quoique de nombreux auteurs admettent que telle est l'une des originse les plus manifestes de la granulie. Weigert insiste sur la pénétration du virus dans le torrent circulatoire par fonte des tubercules primitifs dans la cavité des veines pulmonaires. Koch signale l'envahissement des petites artérioles; les études de Brash, fondées sur une série de vingt-quatre autopsies, ont essayé de retrouver la source de l'infection granulique soit dans les voies pulmonaires, soit dans les voies extra-pulmonaires, soit enfin dans le cœur même. Une de nos observations peut être considérée comme absolument démonstrative. A l'autopsie d'un sujet mort de granulie généralisée nous avons trouvé sur la paroi de la veine cave, à quatre centimètres de la veine sus-hépatique gauche, un volumineux tubercule caséeux. Cette altération semblait en relation avec une tuberculose ancienne des capsules surrénales. L'examen microscopique montra que de nombreux bacilles étaient disséminés dans toute l'épaisseur du tubercule et atteignaient même la couche sous-endothéliale du vaisseau. Il nous a donc semblé possible d'admettre que ce tubercule intravasculaire constituait un stade intermédiaire entre la tuberculose des capsules surrénales et la granulie généralisée.

La syphilis du cœur et des vaisseaux
(n° 102).

Chez un enfant atteint d'une syphilis héréditaire manifeste, caractérisée par des lésions cutanées et par des altérations du foie et de la rate, il nous a été possible de trouver des lésions très accentuées du cœur. Les valvules aortiques et mitrales de même que les valvules pulmonaires étaient indurées, rétractées et déformées. Les coupes histologiques y montrèrent, en dehors des lésions de l'endocardite subaiguë, l'existence d'un semis de gommes miliaires.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du professeur Dieulafoy une femme atteinte d'artérite syphilitique des membres inférieurs. Cette observation est rapportée dans la thèse de notre élève Durandard (*Thèse de Paris*, 1901). Dans ce travail sont résumées la plupart des observations d'artérite des membres. Nous y donnons une description complète et détaillée des lésions observées par nous dans un cas de syphilis artérielle, tant au niveau du vaisseau lui-même que des muscles du membre frappé de gangrène syphilitique.

La formule leucocytaire dans la fièvre dengue
(n° 133).

Nous avons étudié, avec Bussière, la formule leucocytaire dans trois cas de fièvre dengue, dont nous résumons l'observation. Le premier de ces cas nous a fourni les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles	45,11 p. 100
— éosinophiles.	3 —
Cellules de Turk.	7,14 —
Mononucléaires grands.	10,52 —
— moyens	12,40 —
— petits	21,05 —
Basophiles granuleux	0,75 —

Le deuxième a apporté des données analogues :

Polynucléaires neutrophiles	47,37 p. 100
— éosinophiles.	0,32 —
Cellules de Turk.	1,97 —
Mononucléaires grands.	14,80 —
— moyens	9,21 —
— petits	26 —
Basophiles granuleux	0,32 —

Le troisième fait est également concordant :

Polynucléaires neutrophiles	44,66 p. 100
— éosinophiles	0,34 —
Cellules de Turk.	6,59 —
Mononucléaires grands.	16,66 —
— moyens	11,11 —
— petits	22,22 —
Basophiles granuleux	0,34 —
Myélocytes neutrophiles	1,04 —

La formule leucocytaire, dans ces trois observations, nous paraît donc bien nettement déterminée : elle est caractérisée par la *diminution du nombre des leucocytes polynucléaires*, dont la proportion a varié entre 47 et 41 p. 100, et par *l'augmentation du nombre des leucocytes mononucléaires*, qui ont oscillé entre 44 et 49 p. 100. *Le nombre des mononucléaires petits et moyens fut toujours supérieur à celui des grands mononucléaires* et atteignit une proportion de 70 p. 100. Les cellules de Turk (2 à 7 p. 100) furent toujours trouvées plus nombreuses que dans le sang normal. Dans un seul cas, nous notâmes l'existence de myélocytes neutrophiles. La proportion des basophiles granuleux n'était pas modifiée; une éosinophilie légère n'a été signalée que dans un cas. Fait remarquable, *cette formule leucocytaire sembla persister pendant toute la durée de la maladie*, puisqu'elle se retrouvait aussi bien chez notre premier malade qui, au douzième jour de son infection, n'avait plus de fièvre, que chez nos deux autres sujets qui, au troisième jour de leur dengue, avaient encore une température de 38°6 et de 39°6.

La formule leucocytaire de la fièvre dengue nous semble pouvoir, par sa précision, aider encore à spécifier cette maladie. Peut-être même la multiplication des mononucléaires du sang rapproche-t-elle plutôt la dengue des affections dues aux protozoaires que de celles déterminées par les bactéries.

L'équilibre leucocytaire chez les sujets atteints de trypanosomiase (n° 123).

Nous avons essayé, en collaboration avec le Dr Allain, d'établir la formule leucocytaire du sang chez cinquante-six sujets atteints de trypanosomiase. Chez tous ces malades, le diagnostic clinique de l'infection fut confirmé par la recherche des trypanosomes que l'on découvrit trente-quatre fois dans le suc ganglionnaire, dix-neuf fois dans le sang de la circulation générale, trois fois en même temps dans le sang et la lymphe ganglionnaire.

Pour mieux préciser notre étude, nous avons divisé nos cas en quatre groupes : dans la première et la deuxième section, nous avons placé les cas de trypanosomiase, dont les signes cliniques étaient soit frustes, soit bien caractérisés; dans la troisième, nous avons rangé les cas où les phénomènes léthargiques étaient apparus; dans un dernier paragraphe figurent les documents qui se rapportent à quelques malades atteints de la cachexie terminale.

A. — Cas de trypanosomiase au début :

OBSERVATIONS	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles	MONONUCLÉAIRES Grands	MONONUCLÉAIRES Moyens	MONONUCLÉAIRES Petits	POLYNUCLÉAIRES eosinophiles	BASOPHILES granuleux	CELLULES de Turk	MYELOCYTES Neutro-philes	MYELOCYTES Eosino-philes
1.	36,3	4,9	9,9	25,3	23,1	0,75	—	—	0,4
2.	32,7	10,9	24,6	23,7	7,4	—	—	0,7	—
Moyenne. . .	34,5	7,9	17,4	24,5	15,2	0,33	—	0,3	0,2

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 34,5 : 49,8

B. — Cas de trypanosomiase confirmée :

OBSERVATIONS	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles	MONONUCLÉAIRES Grands	MONONUCLÉAIRES Moyens	MONONUCLÉAIRES Petits	POLYNUCLÉAIRES eosinophiles	BASOPHILES granuleux	CELLULES de Turk	MYÉLOCYTES Neutro-philes	MYÉLOCYTES Eosino-philes
3.	41,8	8,7	23,5	17,3	7,1	0,4	—	0,8	—
4.	51	2,5	14	25,3	3,2	—	1,9	0,5	—
5.	24,12	8,95	34,63	23,34	8,56	—	0,39	—	—
6.	47,01	27,7	15,44	6,31	0,7	—	0,35	2,44	—
7. Filariose. . .	60	6,87	15,62	11,25	5	0,62	0,31	0,31	—
8. Filariose. . .	40,98	2,69	9,81	30,3	14,39	1,1	—	—	—
9. — . . .	37,50	11,32	10,15	26,95	11,32	0,77	1.95	—	—
10. — . . .	46,31	10,52	19,64	14,38	6,66	—	1,05	1,4	—
11. — . . .	32,94	6,66	14,50	32,55	10,19	—	3,13	—	—
12. Filariose Herpès	32,82	9,92	11,83	20,61	20,22	—	4,58	—	—
13. Période de fièvre	39,21	2,61	3,26	26,47	20,94	0,65	5,88	0,32	0,65
14. Pied de Madura, pemphigus	54,86	6,23	5,21	25	6,23	—	1,38	1,04	—
15. Ulcères, sto-	52,34	9,73	5,70	21,14	9,06	0,33	1,34	—	—
16. matite . . .	41,52	11,76	9,34	21,10	10,03	2,42	1,38	0,69	1,72
Moyenne . . .	43,02	8,99	13,76	21,57	9,54	0,42	1,68	0,40	0,16

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 43,02 : 43,22

C. Cas de maladie du sommeil avancée :

OBSERVATIONS	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles	MONONUCLÉAIRES Grands	MONONUCLÉAIRES Moyens	MONONUCLÉAIRES Petits	POLYNUCLÉAIRES éosinophiles	BASOPHILES granuleux	CELLULES de Turk	MYÉLOCYTES Neutrophiles	MYÉLOCYTES Eosinophiles
17. — . . .	25,1	12,1	24,7	33	1,9	1,52	0,76	0,76	—
18. — . . .	25	14	29	26,8	4	0,8	—	1,2	0,4
19. Filariose . . .	41,03	0,4	17,52	29,89	10,75	0,4	—	—	—
20. Filariose . . .	30	7,47	34,25	16,53	8,66	1,16	0,76	1,16	—
21. — . . .	26,01	2,36	13,17	20,6	36,78	1,01	0,67	—	—
22. Filariose . .	31,88	21,26	18,89	9,44	17,71	0,39	—	—	0,39
23. Filariose . . .	36,43	13,76	19,83	14,65	13,76	0,40	0,81	0,40	—
24. Filariose . . .	37,45	4,68	12,37	36,45	7,69	0,33	0,66	0,33	—
25. Filariose . .	28,01	4,66	40,89	40,07	15,56	—	0,39	0,39	—
26. Filariose . . .	62,09	11,90	4,33	13,38	2,88	—	1,07	4,33	—
27. — . . .	49,12	9,12	6,66	27,36	5,96	—	1,05	0,70	—
28. Filariose . . .	27,13	11,16	14,2	30,86	15,97	—	0,74	—	—
29. — . . .	46,46	13,80	7,07	12,79	17,50	1,34	1	—	—
30. — .	26,61	3,70	20,91	33,83	15,97	0,38	0,38	—	—
31. — . .	47,25	3,29	4,72	24,17	17,21	1,09	1,83	—	0,36
32. — . .	16,90	11,26	18,30	36,96	13,73	0,70	1,76	—	0,35
33. — . .	44,69	4,37	14,23	29,30	3,66	0,36	3,29	—	—
34. — . . .	47,35	14,48	14,13	13,07	6	0,35	3,53	1,05	—
35. — . .	50,70	2,11	7,39	28,87	8,45	—	2,46	—	—
36. — . . .	38,86	5,28	9,43	16,23	27,16	0,37	1,88	0,37	0,37
37. — . . .	32,88	6,10	5,42	28,47	22,37	—	3,05	1,02	0,67
38. Filariose . . .	36,09	10,52	11,27	30,45	7,14	0,37	3,75	0,37	—
39. Diarrhée . . .	44,52	4,90	11,32	21,50	18,58	0,37	1,51	1,13	1,13
40. — . . .	33,77	16,04	26,22	13,77	3,11	0,44	6,22	—	—
41. Filariose . . .	44,77	8,95	12,68	26,86	5,20	0,37	1,11	—	—
42. — . . .	28,19	11,80	7,54	40	6,88	—	5,24	—	0,32
43. — . . .	49,07	11,52	10,78	19,33	7,80	—	1,11	0,37	—
44. — . . .	65,94	7,90	5,84	17,18	0,34	—	1,92	1	—
Moyenne. . .	38,33	8,24	14,2	24,71	11,51	0,43	1,63	0,47	0,14

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 38.33 : 46,97

D. Malades en période de cachexie :

OBSERVATIONS	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles	MONONUCLÉAIRES Grands	MONONUCLÉAIRES Moyens	MONONUCLÉAIRES Petits	POLYNUCLÉAIRES éosinophiles	BASOPHILES granuleux	CELLULES de Turk	MYÉLOCYTES Neutrophiles	MYÉLOCYTES Eosinophiles
45. — . . .	64,7	3,2	19	10,4	0,6	—	—	1,8	—
46. Filariose . . .	32,16	10,14	9,78	31,11	14,33	0,68	1,05	0,34	0,34
Moyenne. . .	48,43	6,67	14,39	20,76	12,46	0,34	0,53	1,7	0,17

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 48,43 : 41,82

E. Dans quatre cas nous n'avons pu avoir de renseignements snffisants sur l'histoire du malade :

Observations	Polynucléaires neutrophiles	Mononucléaires Grands	Mononucléaires Moyens	Mononucléaires Petits	Polynucléaires éosinophiles	Basophiles granuleux	Cellules de Türk	Myélocytes Neutrophiles	Myélocytes Eosinophiles
47. Hématozoaires	44,63	8,38	10,08	27,38	3,35	0,33	—	6,04	—
48. Hématozoaires	31,37	8,49	14,05	27,42	16,01	—	2,61	0,29	—
49. Hématozoaires	46,83	6,33	10,91	32,37	2,11	—	0,35	0,35	—
50. Hématozoaires	36,78	7,94	13,90	24,50	19,53	1,29	0.99	—	—
Moyenne. . .	38,65	7,78	12,23	27.84	10,25	0,40	1,08	1,67	—

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 38,65 : 47,95

Il ne nous a pas semblé que les différences entre les chiffres moyens que donne chacun de ces tableaux fussent assez marquées pour permettre d'assigner une formule leucocytaire spéciale à chacune des périodes de l'évolution de la trypanosomiase. Il ne nous a pas été possible, de même, d'établir que l'équilibre leucocytaire de nos malades fût influencé d'une façon caractéristique, ni par l'accentuation des accidents nerveux de la trypanosomiase, ni par le développement des adénopathies. Aussi, pensons-nous que l'on doit, en l'absence de renseignements plus précis que les nôtres, se borner à établir une formule leucocytaire moyenne, telle que celle que nous proposons ci-dessous :

Polynucléaires neutrophiles.	40,52 p. 100
Grands mononucléaires.	7,91 —
Moyens mononucléaires.	14,36 —
Petits mononucléaires.	24,01 —
Polynucléaires éosinophiles	11,79 —
Basophiles granuleux.	0,38 —
Cellules de Türk	0,31 —
Myélocytes neutrophiles.	0,91 —
Myélocytes éosinophiles.	0,31 —

Proportion des polynucléaires neutrophiles aux mononucléaires = 40,52 : 46,28.

Encore faut-il se hâter d'ajouter que les caractères de cette formule ne dépendent pas tous de l'infection par le trypanosome : nous ne croyons pas qu'il convienne d'attacher une grande importance à l'accroissement du nombre des polynucléaires éosinophiles ou à l'apparition

dans le sang des myélocytes éosinophiles : il nous semble que cette éosinophilie n'est pas en rapport avec la trypanosomiase, mais résulte soit de l'action d'un parasite du sang tel que la filaire (*F. diurna* ou *F. perstans*), soit de l'intervention d'un parasite intestinal tel que l'anky-

NUMÉRO des observations	DURÉE du traitement	DATE de l'interruption	ÉTAT DU MALADE après le traitement	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles	MONONUCLÉAIRES			POLYNUCLÉAIRES éosinophiles	BASOPHILES granuleux	CELLULES DE TÜRK	MYÉLOCYTES	
					Grands	Moyens	Petits				Neutrophiles	Éosinophiles
1.	1 inject.	12 jours	. . . .	29,82	3,86	5,96	50,80	4,91	0,35	4,21	—	—
2.	3 mois.	8 mois.	Fièvre, polyadénite, trypanosome dans les ganglions et le sang.	35,28	4,41	5,88	36,39	15,44	—	1,47	0,73	0,36
3.	3 mois.	9 mois.	Très amélioré, polyadénite, trypanosome dans les ganglions.	34,40	7,52	12,18	24,37	20,78	0,35	0,35	—	—
4.	3 mois.	9 mois.	Très bon état, polyadénite, trypanosome dans les ganglions.	15,68	2,28	4,57	50,32	25,81	0,32	0,98	—	—
5.	4 mois.	9 mois.	Très bon état, polyadénite, pas de trypanosome.	28,76	1,37	2,74	31,84	32,53	—	1,71	—	1,36
6.	. . . . .	8 mois.	Rechute, polyadénite, trypanosome dans les ganglions	39,35	5,77	7,94	35,38	10,46	0,36	0,36	—	—
7.	3 mois.	7 mois.	Rechute, polyadénite, trypanosome dans les ganglions.	34,93	7,60	6,84	41,06	9,88	—	2,66	—	—
8.	. . . . .	7 mois.	Très bon état, fièvre, céphalée, polyadénite, pas de trypanosome.	41,98	15,01	7,54	27,64	5,80	0,34	1,36	—	—
9.	. . . . .	7 mois.	Très bon état, pas de trypanosome.	30,46	7,24	6.09	47,74	5,38	0,72	2,50	—	—
10.	4 mois.	5 mois.	Très bon état.	20,22	0,84	4,49	46,05	24,43	1,12	2,53	—	0,28

lostome duodénal : il est, en effet, bien peu de cas de trypanosomiase où l'infection puisse être considérée comme tout à fait pure. Aussi ferons-nous encore quelques réserves sur la valeur de la réaction myélocytaire que nous avons si souvent constatée ; il nous semble également difficile d'interpréter l'accroissement du nombre des cellules de Türk et des basophiles granuleux. Par contre, la mononucléose nous

paraît résulter bien réellement de l'action des trypanosomes ; elle est d'autant plus aisée à concevoir que les sujets trypanosomés présentent des hypertrophies ganglionnaires, et que les leucocytes mononucléaires affluent dans leur liquide céphalo-rachidien. Ajoutons que cette mononucléose porte plus spécialement sur les mononucléaires moyens et petits.

Nous nous sommes demandé, d'autre part, quelles modifications subissait la formule leucocytaire des malades atteints d'une infection secondaire (pied de Madura, ulcère phagédénique, stomatite, herpès, etc.). Les quelques cas dont nous disposons tendent à prouver qu'au cours de ces complications le nombre des polynucléaires neutrophiles s'accroît pour s'élever parfois jusqu'à 50 ou 60 p. 100, tandis que le nombre des mononucléaires, grands et moyens, subit une légère diminution.

Nous avons, enfin, recherché s'il existait quelques modifications de la formule leucocytaire chez les malades traités par l'atoxyl : le tableau ci-contre résume quelques documents.

Il fut possible, dans tous ces cas, de retrouver la formule leucocytaire caractéristique de la trypanosomiase : la longue interruption du traitement, l'existence de trypanosomes dans le sang et les ganglions expliquent facilement ces faits.

La formule leucocytaire des sujets atteints de bouton d'Orient (n° 118).

C'est dans un seul cas que nous avons pu faire l'étude complète du sang d'un sujet atteint de bouton d'Orient. Dans ce cas, comme dans les cas de Kala-Azar, le malade ne présentait qu'une très légère anémie : le nombre des globules rouges était de 4.400.000 et l'hémoglobine s'était maintenue à 10 p. 100, encore que le bouton d'Orient persistât depuis six mois. Par contre, ce bouton unique, qui se présentait sous l'aspect d'une papule plutôt que sous celui d'une ulcération, avait provoqué une leucocytose très marquée : le nombre des globules blancs s'élevait à 25.200. Ce fait reste encore isolé, mais s'il était confirmé, il permettrait d'opposer le Kala-azar qui donne lieu à la leucopénie au bouton d'Orient qui détermine une augmentation du nombre des leucocytes. Au surplus, il convient de remarquer qu'il n'est pas certain que l'augmentation du nombre des leucocytes doive être attribuée à la seule intervention du piroplasme de Wright, car on trouve toujours un grand nombre de microbes de toutes espèces associés à cet organisme dans le pus des boutons d'Orient.

Pourcentage des globules blancs. — Nous avons pu établir le pourcentage des globules blancs dans onze cas; nous nous contenterons de

rappeler que, dans ces onze cas, la constatation du piroplasme de Wright vint confirmer le diagnostic clinique par une preuve microbiologique irréfutable.

A). — Quatre de nos observations concernent des sujets âgés de moins de deux ans (un an dans un cas et dix-huit mois dans les trois autres). Pour ces quatre cas nous avons obtenu les proportions qui figurent sur le tableau suivant :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4
Polynucléaires neutrophiles	14	38,4	30	14
— éosinophiles	27,5	9	1,5	2,4
Lymphocytes	52	36,5	28,5	42,7
Grands mononucléaires	6,5	16,2	30	40

Or, on sait qu'à l'état normal, pour les enfants de moins de deux ans, l'équilibre leucocytaire est ainsi spécifié :

Polynucléaires neutrophiles	35 à 40 p. 100
— éosinophiles	1 —
Lymphocytes	50 à 60 —
Grands mononucléaires	40 —

La formule leucocytaire de nos petits malades semblerait donc se caractériser par une légère diminution de la proportion des polynucléaires et un faible accroissement de celle des mononucléaires. Mais il faut reconnaître que, si à l'état normal le rapport des mononucléaires aux polynucléaires est exprimé par le chiffre de 1,91, le même rapport chez nos quatre sujets est exprimé par les chiffres de 4,1, de 1,5, de 2,3 de 5,9. Ainsi, dans trois de ces quatre cas, il existait une accentuation très notable de la mononucléose normale. Il convient, toutefois, de noter que, dans le seul cas où la mononucléose était restée peu marquée, le sujet était porteur d'un bouton unique, récent et peu étendu.

B). — Chez un enfant de quatre ans, âge auquel l'équilibre leucocytaire est à peu près identique à celui de l'adulte, nous trouvons les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles	18,6 p. 100
— éosinophiles	10,6 —
Lymphocytes	55,7 —
Grands et moyens mononucléaires	15,5 —

Chez ce malade, la formule leucocytaire avait donc subi une inversion complète : le nombre des polynucléaires neutrophiles était considéra-

blement diminué ; celui des mononucléaires s'était accru, et au rapport normal 0,52 s'était substitué le rapport 3,6.

C). — Pour six adultes, nous avons obtenu des chiffres un peu moins frappants. Le tableau suivant les résume :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS 6
Polynucléaires neutrophiles . . .	61	54,7	33	14,4	56,8	32
— éosinophiles .	2	7	10,5	6	10	15,5
Lymphocytes.	25	24,6	45,2	41,5	11,4	32
Grands mononucléaires	11	15	10,4	35,8.	22	20,5

Au lieu du rapport normal 0,52, nous trouvons donc les rapports 0,58 ; 0.75 ; 1,68 ; 5 ; 0,56 ; 1,64. Dans trois cas, le rapport était égal ou légèrement supérieur à la normale ; dans deux cas, il était nettement supérieur à la normale ; dans un dernier cas, on observait une mononucléose très franche.

En résumé, pour nos onze sujets, le rapport des mononucléaires aux polynucléaires, quel que fût l'âge du malade, a été trouvé sept fois franchement supérieur à la normale, une fois légèrement supérieur, et trois fois sensiblement égal à la normale. La mononucléose n'a jamais jamais porté exclusivement sur les lymphocytes ou les grands mononucléaires, mais toujours en proportion variable, il est vrai, sur ces deux éléments. Quel que fût le nombre des boutons, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, nous n'avons jamais vu la proportion des polynucléaires dépasser la normale. On peut donc admettre que, comme le piroplasme de Leishman-Donovan, le piroplasme de Wright détermine, dans la grande majorité des cas, une remarquable mononucléose.

Nous avons tenté de poursuivre la vérification de ce fait en essayant d'étudier la circulation locale de nos malades. Nous ne retiendrons que les chiffres obtenus dans trois de nos cas, où les boutons d'Orient paraissaient n'avoir pas subi d'infection secondaire manifeste, et où la lésion n'était pas franchement suppurée.

	CAS 1		CAS 2	CAS 3
Polynucléaires neutrophiles	31	33	38,2	16
— éosinophiles . . .	1	1	5,2	0,5
Lymphocytes.	35	24	38	17,6
Grands et moyens mononucléaires et macrophages.	42 { 20, 22 }	57	18,5 { 13,5, 5 }	65,6 { 17,6, 48 }

Ces faits, d'ailleurs, nous paraissent encore confirmés par l'examen

histologique des coupes de la lésion, qui se montre remarquable par sa richesse en mononucléaires.

Cette mononucléose locale caractérise aussi les réactions histologiques que provoque le Kala-Azar. Sur des frottis de sang obtenus par la ponction du foie chez des sujets atteints de cette maladie, nous avons noté :

Polynucléaires neutrophiles.	4,3 p. 100
Macrophages	8,6 p. —
Mononucléaires moyens.	86,9 p. —

En résumé, dans les lésions locales, comme dans la circulation générale, l'infection par le piroplasme de Wright détermine une mononucléose manifeste, de tous points comparable à celle que provoque l'organisme de *Leishman-Donovan.*

L'éosinophilie chez les malades atteints de *filaria loa* (n°s 103 et 140).

En dehors des poussées œdémateuses, le nombre des éosinophiles chez nos malades a varié de 24 à 43 p. 100, et nous avons noté des chiffres de 24, 29, 30, 32, 35, 43 p. 100. Le taux de cette éosinophilie n'est d'ailleurs pas constant pour un même malade et nous l'avons vu d'un jour à l'autre varier d'un quart environ. L'association de l'ankylostomiase à la filariose ne nous a pas semblé accentuer le taux de l'éosinophilie.

Au moment des poussées œdémateuses, le nombre des éosinophiles a toujours augmenté et a varié de 42 à 62 p. 100 : nous avons relevé les chiffres suivants , 42, 52, 57, 61, 62 p. 100. L'apparition des œdèmes ne provoque pas constamment chez un même malade une éosinophilie identique. C'est ainsi que chez notre sixième malade nous avons observé successivement 42, 52, 62 éosinophiles p. 100.

Ajoutons que nous avons trouvé des myélocytes éosinophiles chez la plupart de nos sujets. Cinq malades ont été observés en dehors des poussées d'œdème; le sang de quatre d'entre eux (I, II, III, IV, V) contenait des myélocytes éosinophiles ; le nombre de ces éléments a varié de 0,5 à 1,5 p. 100; la richesse du sang en myélocytes éosinophiles n'a, d'ailleurs, jamais semblé proportionnelle à l'abondance des polynucléaires éosinophiles qu'on y rencontrait. Deux sujets ont été observés au moment des accidents œdémateux ; l'un d'entre eux (VI), chez lequel déjà, en dehors de tout œdème, on ne voyait pas de myélocytes éosinophiles, n'en posséda pas davantage lorsque les tuméfactions souscutanées apparurent; pour l'autre, le nombre des myélocytes éosinophiles varia entre 0,5 et 1,15 p. 100.

Aprés avoir étudié avec grand soin la formule hématologique d'un de ses malades, M. Billet résume ses recherches dans les termes suivants : « La déséquilibration leucocytaire porte, on le voit, presque uniquement, sur l'augmentation des éosinophiles aux dépens des polynucléaires neutrophiles ». Nous avons pu faire des constatations analogues chez nos sujets au moment où ils n'étaient pas atteints d'œdème; nous avons vu que le rapport des polynucléaires éosinophiles aux polynucléaires neutrophiles était, alors, égal à 24/43, à 32/40, à 29/58, à 30/50 et 43/41, à 33/34. Au moment des œdémes, on releva les proportions suivantes : 61/21, 57/26 et 62/9,5, 52/20, 42/30. On voit donc qu'il existe un rapport inverse entre le nombre des polynucléaires éosinophiles et celui des polynucléaires neutrophiles; peut-être pourrait-on méme dire que, pour un méme malade, la somme des polynucléaires reste à peu prés constante, tandis que la proportion des polynucléaires neutrophiles et celle des polynucléaires éosinophiles varient en sens contraire.

Si nous exceptons notre premier malade, nous pouvons dire que chez tous les sujets que nous avons observés, le nombre des leucocytes a été supérieur à 10.000; une fois même le nombre de ces éléments a atteint 26.000. Mais il nous semble difficile d'admettre que l'intensité de la leucocytose soit proportionnelle à l'élévation du rapport des éosinophiles.

L'accentuation de l'éosinophilie, au moment où apparaissent les œdèmes, semble bien prouver que des éosinophiles se forment localement, au point méme où siége le parasite dans le tissu cellulaire souscutané. Pour essayer de justifier cette hypothése, nous avons, dans deux cas, pratiqué une ponction exploratrice au niveau d'un placard d'œdème : nous avons pu ainsi extraire une sérosité où le sang se trouvait mélangé au liquide d'œdéme; cette sérosité était bien plus riche en éosinophiles que le sang recueilli à la pulpe digitale, quelques moments auparavant.

	CIRCULATION générale	CIRCULATION locale
Polynucléaires neutrophiles	20 p. 100	5 p. 100
— éosinophiles	52 —	75 —
Grands mononucléaires	22 —	7,5 —
Moyens —	5 — (Moyens, Petits, Lymphocytes)	6 — (Moyens, Petits)
Petits —		
Lymphocytes		4,5 —
Myélocytes éosinophiles	» —	2 —

Ces chiffres peuvent être considérés comme d'autant plus éloquents que les mononucléaires éosinophiles et les formes de transition (éosinophiles à noyaux incurvés, multilobés, etc.) étaient beaucoup plus nombreux dans le liquide d'œdéme que dans le sang de la circulation géné-

rale. Ajoutons encore que dans deux cas (II et VI), nous avons fait pratiquer une intervention chirurgicale sur les placards œdémateux ; si nous n'avons pu, ainsi, réussir à extraire la *filaria Loa*, nous avons obtenu un matériel suffisant pour l'étude des lésions que provoque le passage du parasite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Nous avons publié, avec M. Wurtz, un de ces examens histologiques : l'œdème se montrait d'une extraordinaire richesse en polynucléaires éosinophiles, auxquels se mêlaient un très grand nombre de mononucléaires acidophiles granuleux; les capillaires sanguins et lymphatiques étaient bourrés d'éosinophiles, et on retrouvait ces éléments dans les sinus lymphatiques des ganglions sus-épitrochléens du côté correspondant à la lésion. Lorsque la *filaria Loa* pénètre dans le tissu cellulaire sous-cutané, elle y détermine donc non pas seulement un afflux, mais une néoformation de cellules éosinophiliques.

Recherches sur les organes hématopoiétiques
(n°s 38, 39, 61, 63).

Foie (n° 63). — Le foie fœtal constitue un organe hématopoiétique dont l'importance est considérable. Recevant le sang qui revient du placenta,

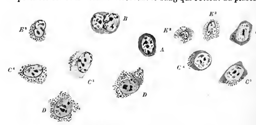


Fig. 19. — *Myélocytes basophiles homogènes et myélocytes amphophiles du foie.* (Grossissement : 750/1.)

A, myélocyte basophile homogène. — B, même élément pourvu d'un noyau bilobé. — C^1, C^2, C^3, C^4, Formes de transition entre le myélocyte basophile et le myélocyte amphophile. — D, myélocyte amphophile. — E^1, E^2, formes de transition entre le myélocyte amphophile et le polynucléaire.

il réagit par ses leucocytes et par ses hématies nucléées contre les infections et les intoxications d'origine maternelle; son tissu myéloïde qui disparaît après la naissance peut se régénérer, d'ailleurs, au cours des

leucémies myélogénes. Dans le travail que nous avons consacré à cette question, nous étudions successivement les myélocytes basophiles homogènes, les myélocytes amphophiles, les mégakaryocytes et les hématies nucléées du foie fœtal. Le myélocyte basophile se multiplie dans le tissu hépatique; il sert de souche au myélocyte à granulations amphophiles, origine des polynucléaires et des mégakaryocytes.

Nous avons pu suivre pas à pas la transformation du myélocyte basophile homogéne en myélocytes granuleux; d'autre part, nous avons fait voir comment cet élément devenait l'origine de polynucléaires neutro-

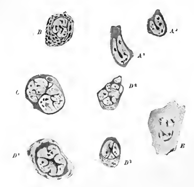


Fig. 20. — *Mégakaryocyte du foie.* (Grossissement : 750/1.)

A¹, A², formes de transition entre le myélocyte basophile et le mégakaryocyte, modifications du noyau. — B, aspect tigré du protoplasme et incisure du noyau dans une forme de transition. — C, mégakaryocyte dont le noyau présente de multiples incisures, mais dont le protoplasme est encore partiellement basophile; dans cet élément un globule rouge est inclus. — D¹, D², D³, divers aspects du mégakaryocyte, incisures multiples du noyau, persistance partielle des affinités basophiles du noyau. — E, forme de régression du mégakaryocyte dans laquelle le noyau est à peine visible.

philes du sang. Le mégakaryocyte paraît présenter un intérêt moins considérable et doit être considéré comme un élément éphémère qui joue le rôle d'un véritable macrophage.

Thymus (nos 38 et 39). — Nous avons consacré une série de travaux à l'étude du thymus. Nous avons montré l'existence dans cet organe de tous les éléments constitutifs d'un tissu myéloïde, basophiles homogénes,

myélocytes granuleux, hématies nucléées, mégakaryocytes; ultérieurement pendant l'enfance ces cellules disparaîtront et le thymus prendra le type lymphoïde. Ces faits contribuent à montrer toute l'importance du thymus au cours des maladies infectieuses et des leucémies. Dans une autre étude, nous avons décrit la structure et la nature des corpuscules de Hassall. La signification de ces éléments est considérée encore comme obscure. Parmi les histologistes, les uns admettent la théorie de la formation épithéliale, les autres se rallient à la théorie mésodermique ou vasculaire. D'après de nombreuses coupes, nous avons pu établir que les cellules hassalliennes représentent des amas de cellules épithéliales, qui possèdent le type de l'épithélium corné. Les corpuscules de

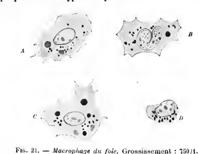


Fig. 21. — *Macrophage du foie.* Grossissement : 750/1.
A, B, C, formes adultes du macrophage avec leurs enclaves protoplasmiques. D, forme fruste du même élément.

Hassall disparaissent après leur envahissement par les leucocytes polynucléaires et les macrophages. Ils sont l'origine des carcinomes à globes épidermiques du médiastin.

Les caractères morphologiques des hématoblastes (n° 115).

Formes ordinaires. — La plupart des hématoblastes possèdent une forme arrondie ou irrégulièrement ovoïde. Leur diamètre varie de 2 μ à 3 μ 5. Ils sont pourvus d'un protoplasme qui se teinte en un gris violacé et se creuse d'une ou deux vacuoles. Le centre de l'élément est parsemé de grosses granulations qui se colorent en rouge pourpre. Ces grains, à affinité neutrophile, se réunissent souvent en amas, mais ne sont

jamais emprisonnés dans une enveloppe nucléaire. Les hématoblastes sont parfois isolés, mais plus souvent ils se groupent par amas de cinq ou six, et quelquefois ils forment une masse compacte de 20 ou 30 éléments. Il n'est pas rare de voir un hématoblaste se rapprocher d'une hématie qui se rétracte en cupule à son contact; les hématoblastes peuvent aussi se superposer à un globule rouge, qui reste incolorable au pourtour de l'élément.

Formes étirées. — Les hématoblastes présentent plus rarement des formes étirées; nous en avons fréquemment observé, pourtant, dans le sang des anémiques. Sous leur aspect le plus simple, ces formes se montrent comme un hématoblaste sphérique, que coiffe un mince prolongement conique, dont la longueur atteint à peine un quart de celle de l'élément; à la base de cette expansion protoplasmique se voit souvent une grosse granulation pourpre. Lorsque l'étirement est plus manifeste, l'hématoblaste peut atteindre 7 μ de long et 0 μ 5 de large; l'une de ses extrémités est plus grosse et plus obtuse, tandis que l'autre est très effilée. Le protoplasma de ces hématoblastes est semé dans toute son étendue de grains pourpres; leur configuration générale est des plus variables : ils présentent la forme de croissants, de virgules, etc.

Formes géantes. — Les hématoblastes, quelle que soit leur forme, arrondie ou étirée, peuvent atteindre des dimensions considérables. Dans le sang des anémiques, nous avons trouvé des formes arrondies possédant un diamètre de 4 μ, et des formes étirées dont la longueur atteignait 7 μ et la largeur 1 μ 5; nous avons ainsi vu un hématoblaste, disposé en S italique, dont les deux bouts, renflés en tête de serpent, contenaient de deux à trois vacuoles, tandis que le protoplasme de l'élément se montrait semé de grains pourpres dans toute son étendue. Ces formes géantes pourraient, d'ailleurs, aussi bien être désignées sous le nom de formes bourgeonnantes : on voit souvent, en effet, un hématoblaste arrondi donner naissance à un long prolongement sinueux, ou un hématoblaste piriforme s'allonger, en s'étranglant en massue à sa partie moyenne.

Pseudo-flagelles. — Il n'est pas rare de voir les formes étirées, quelles qu'en soient les dimensions ou la configuration, se terminer, à leur extrémité la plus fine, par un très mince filament protoplasmique. Ce prolongement se colore comme le protoplasme de l'hématoblaste et possède souvent à sa base un gros grain pourpre. Quelques hématoblastes sont pourvus d'un prolongement à chacune de leurs extrémités.

Formes de désintégration. — Les hématoblastes arrondis semblent, parfois, entrer en désintégration; leurs contours deviennent irréguliers, leurs vacuoles s'élargissent, leur protoplasma se raréfie, leurs grains pourpres deviennent pulvérulents. L'élément se résout, enfin, en un amas de fins bâtonnets ou de minuscules granulations neutrophiles.

Recherches sur le pouvoir phagocytaire des polynucléaires éosinophiles (n° 136).

Quoique les propriétés phagocytaires des polynucléaires éosinophiles aient été constatées par Mesnil et par Bordet et admises par Melchnikoff, aucun travail n'a été consacré jusqu'à présent au rôle de ces éléments dans la défense de l'organisme humain. Il nous a donc semblé qu'il y avait intérêt à étudier l'activité des leucocytes de ce type chez les sujets atteints d'une éosinophile intense.

On sait que le sang des malades qui hébergent une *filaria Loa* peut présenter une éosinophilie d'une abondance extrême : c'est sur trois sujets frappés de cette infection parasitaire que nous avons poursuivi nos recherches. La technique que nous avons employée était directement inspirée de la méthode de Wright pour la recherche des opsonines. Dix gouttes du sang du malade étaient recueillies dans l'eau citratée à 1,5 p. 100 ; le mélange était centrifugé, puis les globules étaient à deux reprises lavés à l'eau physiologique et centrifugés à nouveau; on prélevait dans une pipette de Wright des quantités égales de globules blancs du malade, d'émulsion légère de staphylocoque ou de bacille d'Eberth et de sérum provenant d'un sujet normal; dans chacun de nos cas nous avons répété l'expérience en nous servant du sérum du malade. Les pipettes étaient laissées un quart d'heure à l'étuve à 37°5. Les préparations étaient enfin colorées au bleu de Giemsa en dilution étendue.

I. — Gl. rouges, 1.580.000 ; gl. blancs, 10.000. Polynucléaires neutrophiles, 32,37 p. 100. Polynucléaires éosinophiles, 46,60 p. 100.

Cent polynucléaires éosinophiles en présence d'un sérum de sujet normal phagocytent 140 bacilles typhiques, et en présence du sérum du malade 168 bacilles typhiques.

II. — Gl. rouges, 4.000.000 ; gl. blancs, 10.400. Polynucléaires neutrophiles, 43 p. 100. Polynucléaires éosinophiles, 31 p. 100.

Cent polynucléaires éosinophiles en présence d'un sérum de sujet normal phagocytent 320 bacilles typhiques, et en présence du sérum du malade 275 bacilles typhiques. La même expérience répétée avec le staphylocoque donne des chiffres de 450 et de 396.

III. — Gl. rouges, 2.784.000 ; gl. blancs, 9.600. Polynucléaires neutrophiles, 39,6 p. 100. Polynucléaires éosinophiles, 46,43 p. 100.

Cent polynucléaires éosinophiles en présence d'un sérum de sujet normal phagocytent 204 bacilles typhiques, et en présence du sérum du malade 340 bacilles typhiques. La même expérience répétée avec le staphylocoque donne des chiffres de 406 et de 430.

Dans ces trois cas nous avons obtenu des préparations d'une netteté parfaite : les bacilles et les cocci étaient bien intra-cellulaires et avaient été absorbés par les éosinophiles. Si l'aptitude phagocytaire des éosinophiles est incontestable, il nous a toujours semblé, néanmoins, qu'elle restait inférieure à celle des polynucléaires neutrophiles.

En résumé : Chez les sujets atteints d'une éosinophilie intense, la défense de l'organisme peut s'effectuer aussi bien par les polynucléaires éosinophiles que par les polynucléaires neutrophiles. Ainsi la rupture de l'équilibre leucocytaire est compensée, en quelque mesure, dans la lutte contre les infections, par l'intervention active des polynucléaires éosinophiles. Nous ajouterons, toutefois, que l'aptitude phagocytaire des éosinophiles reste toujours moins marquée que celle des polynucléaires neutrophiles, et nous noterons enfin que le pouvoir phagocytaire des éosinophiles peut s'observer *in vitro* aussi bien en présence d'un sérum normal que du sérum du sujet malade.

Ces recherches expérimentales sont d'accord avec les faits cliniques : nous avons constaté, en effet, à plusieurs reprises que le pus des abcès, qui viennent parfois à se présenter chez les sujets atteints d'éosinophilie, contient de nombreux éosinophiles en pleine activité phagocytaire.

La réaction des Lipoïdes dans la Piroplasmose (n° 135).

Au cours des trypanosomiases expérimentales, le sérum sanguin subit des modifications, appréciables par la réaction de la fixation du complément. Tout comme le sérum des sujets syphilitiques, celui des lapins infectés par le trypanosome de la *Dourine* et des sujets atteints de maladie du sommeil provoque la fixation du complément hémolytique, en présence des extraits d'organes riches en lipoïdes (extrait alcoolique de cœur de cobaye).

Il était intéressant de rechercher si d'autres maladies à protozoaires, en particulier celles causées par *des parasites intra-globulaires*, se comportent à ce point de vue comme les trypanosomiases. Nous avons étudié, dans cet ordre d'idées, la *Piroplasmose canine*.

Nos recherches, poursuivies avec M. Levaditi, nous ont permis d'établir que non seulement les trypanosomes, mais aussi certains protozoaires intra-globulaires, tels que le *Piroplasma canis*, provoquent des modifications du sérum appréciables par le procédé de la fixation du complément. Par suite des changements physico-chimiques de sa constitution, ce sérum devient facilement précipitable par les extraits d'organes riches en lipoïdes et fixe le complément dès qu'il se trouve

en présence de ces lipoïdes. Il ne s'agit donc pas d'une réaction due à l'intervention d'un antigéne et d'un anticorps spécifiques, mais d'un simple phénomène de précipitation exagérée, identique à celui que l'on rencontre dans les trypanosomiases expérimentales, la lèpre et la syphilis.

CHAPITRE III

CAPSULES SURRÉNALES ET REIN

Les syndromes péritonéaux au cours de la maladie d'Addison (n[os] 26 et 82).

Au cours de la maladie d'Addison confirmée ou fruste, mais toujours au cours d'un état surrénal déjà nettement accentué, on peut voir apparaître un syndrome péritonéal, caractérisé tantôt par des symptômes qui rappellent la péritonite généralisée, tantôt par des signes qui éveillent l'idée d'une appendicite.

Syndrome de péritonite généralisée. — Le cas que nous avons rapporté concerne un enfant atteint de tumeur blanche du genou et d'adénite cervicale tuberculeuse. A la suite de deux interventions chirurgicales, il semblait être revenu à un parfait état de santé, mais une maladie d'Addison fruste évoluait à bas bruit. Brusquement le malade éprouve une extrême fatigue, il a des vomissements, une diarrhée abondante, il souffre de douleurs abdominales mal localisées. En trois jours sa situation devient d'une gravité extrême. Son facies est grippé, ses joues sont creuses, ses yeux sont cernés, ses pupilles sont rétrécies, sa langue est saburrale, son haleine est fétide. Le malade est dans un état d'asthénie absolue que viennent interrompre de courtes périodes d'agitation; il est si faible qu'il ne peut se soulever sans qu'on l'aide; lorsqu'on l'assied pour l'ausculter, sa tête retombe en arrière. Son apathie intellectuelle n'est pas moins nette. Si on l'interroge, il ne répond pas; si on le presse de questions, il dit qu'il souffre des reins. Il n'est pas délirant, mais toutes ses facultés sont affaiblies; il parle d'une façon raisonnable, mais ses réponses sont incomplètes et évasives. Le malade rejette tous les liquides qu'on lui donne et ses vomissements sont teintés de vert par la bile : ce sont de véritables vomissements porracés. L'enfant a une diarrhée fétide presque continuelle. Ses urines sont abondantes et ne contiennent pas d'albumine. Son abdomen, légèrement ballonné mais très souple, n'est pas hyperesthésié. Sa rate est un peu volumineuse. On trouve un foyer de congestion à la partie

moyenne du poumon gauche, la respiration est anxieuse et superficielle, le pouls est petit, fréquent, mais régulier, la température s'élève à 39°4. Le lendemain, quatrième jour de la maladie, la température de l'addisonien s'éléve encore; l'asthénie est absolue, le facies est péritonitique, la diarrhée et les vomissements persistent; le soir, la dyspnée est extrême, la respiration est stertoreuse, la face cyanosée, le malade meurt pendant la nuit. L'autopsie montra une tuberculose très étendue des capsules surrénales. La rate contenait à l'état de pureté le *streptocoque pyogène*. L'insuffisance surrénale à type péritonéal avait donc éclaté au cours d'une septicémie latente.

Syndrome appendiculaire. — Notre description se base à la fois sur une observation personnelle et sur deux observations empruntées à Ebstein.

De l'étude de ces deux observations, et de la nôtre, on peut dégager la description suivante : un sujet est atteint, depuis un temps indéterminé, d'une tuberculose des capsules surrénales. Parfois, il a remarqué que son teint brunissait; plus souvent, il n'est pas pigmenté, ou sa pigmentation est si légère qu'elle n'a été remarquée ni par lui ni par son entourage. Depuis quelque temps déjà, sa santé est devenue moins bonne et ses forces se sont perdues. Tantôt, on estime qu'il est atteint d'entérite, car il éprouve des troubles intestinaux; tantôt, on le croit dyspeptique, parce qu'il ressent des douleurs épigastriques; parfois enfin, on porte le diagnostic de tuberculose pulmoneire, parce qu'il maigrit.

C'est alors que, brusquement, sans cause apparente ou à la suite d'une infection légère, survient une vive douleur abdominale. Cette douleur siège à la partie inférieure du ventre; elle se localise à droite, elle occupe toute la fosse iliaque et s'étend depuis l'arcade crurale jusqu'à la région lombaire. Le malade a des vomissements incessants; il est constipé; son facies prend l'aspect péritonéal; ses yeux s'excavent; sa langue se sèche; son pouls devient rapide et dépressible; sa température s'abaisse. Le malade est en pleine adynamie : ce tableau, qui s'est constitué en vingt-quatre heures, parfois en un temps plus court, rappelle celui d'une eppendicite arrivée à son stade d'intoxication.

Si le malade est pigmenté, le diagnostic est aisé. Il est plus difficile si le teint du malade est normal et s'il n'existe pas trace de tatouage des muqueuses.

Nous pensons pourtant qu'une bonne séméiologie permettra toujours d'attribuer les accidents à leur véritable cause. La longue période d'asthénie qui a précédé les symptômes péritonéaux, les vomissements qui durent depuis des mois ou des années n'appartiennent pas à l'histoire de l'appendicite. Cette violente douleur qui débute tout d'un coup et atteint d'emblée son maximum ne présente pas les caractères

babituels de la douleur appendiculaire; l'exploration montre, d'ailleurs, qu'elle n'a pas son maximum dans la région de Mac Burney. On ne trouve ni l'hyperesthésie localisée ni la défense musculaire de l'appendicite. La douleur occupe toute une moitié de l'abdomen, elle a son maximum au-dessus de l'arcade crurale et au voisinage de l'épine iliaque antéro-supérieure; elle siège dans les plans superficiels; la fosse iliaque elle-même est entièrement libre. A ces traits s'en joignent d'antres qui impriment à la maladie le cachet de l'insuffisance surrénale. L'*asthénie* est la règle, elle a débuté le plus souvent avant l'apparition des accidents péritonitiques, mais, lorsque ceux-ci se montrent,

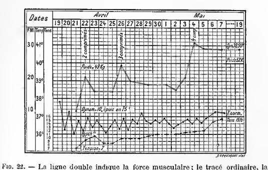


Fig. 22. — La ligne double indique la force musculaire; le tracé ordinaire, la température; la ligne fragmentée, la tension artérielle.

elle prend rapidement une intensité telle que le malade, inerte, ne peut plus faire le moindre effort. Les caractères du pouls ne sont pas moins importants : il bat entre 90 et 125, et il est si dépressible qu'on le perçoit difficilement; le sphygmomanomètre montre que la *tension* ne dépasse pas 7 ou 8. Dans les formes les plus caractéristiques, à l'*asthénie* et à l'*hypotension* se joint l'*hypothermie* : tel était le cas chez notre malade, mais, dans d'autres observations, on a noté que la température s'élevait, au contraire, au-dessus de la normale.

Le syndrome pseudo-péritonéal de la maladie d'Addison comporte un pronostic d'une extrême gravité. Les six observations antérieures à notre cas se sont terminées par la mort. La douleur, les vomissements, les troubles intestinaux, l'hypothermie, l'adynamie s'accentuent; une vive dyspnée survient, et le malade succombe dans le collapsus, après avoir traversé une période asphyxique. Dans quelques cas,

l'état du malade paraît s'améliorer; mais au moment où il semble près d'atteindre la guérison, il meurt subitement. L'évolution de la maladie se fait en cinq ou six jours. Grâce à cette allure subaiguë, le traitement opothérapique peut être employé avec quelques chances de succès. C'est à ce traitement que fut soumis notre malade; il nous donna le seul cas de guérison qui ait jamais été observé dans une insuffisance aiguë des capsules surrénales. Notre malade, dès son entrée dans le service du professeur Dieulafoy, reçut deux des comprimés d'extrait surrénal que fournit la pharmacie centrale des hôpitaux. Au bout de vingt-quatre heures, sa tension artérielle passait de 7 à 11; sa force musculaire se relevait; sa température remontait à 36 degrés; ses douleurs s'atténuaient; ses vomissements étaient moins abondants; l'alimentation devenait possible. Pourtant, sans cause appréciable, deux jours plus tard, les vomissements reparaissent, la force musculaire diminue, la température s'abaisse et la pression artérielle devient plus faible. On donna alors chaque jour au malade un troisième comprimé, et dès lors l'amélioration s'accentua très rapidement; — la courbe ci-contre exprime les divers temps du traitement (fig. 22).

Les bons effets de la médication se sont maintenus pendant deux mois. La force musculaire du malade était alors à 30, et l'épuisement ne se produisait qu'en une minute et demie; la tension artérielle s'élevait à 16; la température atteignait presque constamment 37 degrés; le poids du malade avait passé de 49 kilogrammes à 54 kilogrammes. Le sujet ne se plaignait plus d'aucune douleur, n'avait plus de vomissements, et il demandait à reprendre son travail.

Le diagnostic de la colique néphrétique
(n° 79).

La *névralgie lombo-abdominale de Valleix* peut simuler les traits principaux de la colique néphrétique prolongée : mêmes douleurs fixes, mêmes zones hyperesthésiques, mêmes souffrances testiculaires, mais une analyse attentive des symptômes permet d'éviter toute confusion. C'est ce que montre l'observation du malade qui a fourni le point de départ de cette étude clinique. Au début de l'affection, les douleurs, limitées à la région lombaire, n'avaient présenté aucune irradiation, ni abdominale ni testiculaire; elles avaient été vives, mais non angoissantes, elles n'étaient pas suivies de vomissements; c'est à partir du deuxième jour que les vomissements et les douleurs testiculaires étaient apparus. Les paroxysmes douloureux étaient alors d'une égale durée, et ils étaient séparés par des périodes d'accalmie absolue : le tout constituait une crise qui se reproduisait, identique à elle-même, tous les soirs,

tandis que, pendant la journée, le malade ne ressentait plus aucune souffrance. Chaque paroxysme était constitué par des élancements très pénibles, mais tout à fait superficiels. Enfin, la douleur testiculaire revêtait une atroce intensité; c'est elle qui dominait la scène et qui inquiétait surtout notre malade; c'est elle qui persistait encore dans l'intervalle des crises. Ce tableau différait donc bien nettement de

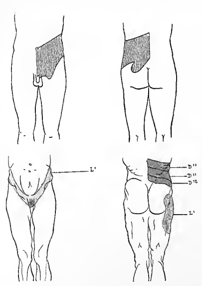


Fig. 23. — Les deux schémas situés à la *partie supérieure* de la figure représentent le territoire périphérique et segmentaire du rein, d'après Head. Les deux schémas placés à la *partie inferieure* montrent, en pointillé, le territoire cutané de la première paire lombaire, d'après Thornburn. On voit que les deux territoires se superposent, de l'iliaque antéro-supérieure au pubis.

celui de la colique néphrétique. Au surplus, lorsque, dans quelques cas très rares, la colique néphrétique se prolonge, elle s'accompagne de symptômes que ne présentait pas notre malade. D'autre part, l'examen

de la région lombo-abdominale donnait des résultats très précis. L'exploration superficielle ou profonde de la région lombaire ne réveillait pas la moindre sensation pénible; le scrotum était hyperesthésié et la palpation du testicule provoquait une douleur angoissante; on découvrait une zone d'hyperesthésie cutanée qui formait une bande large de trois travers de doigt, s'étendant obliquement de l'épine iliaque antéro-supérieure jusqu'au pubis. Cette localisation de la douleur, l'absence de toute sensibilité à la région lombaire semblaient déjà permettre de révoquer en doute le diagnostic de colique néphrétique. D'autre part, il était facile de retrouver les points douloureux décrits par Valleix : 1° le point lombaire, « un peu en dehors des vertèbres de ce nom »; 2° le point iliaque, « un peu au-dessus de la crête de l'os des îles »; 3° le point hypogastrique, « au-dessus de l'anneau inguinal et en dehors de la ligne blanche »; 4° le point inguinal, vers le milieu du ligament de Fallope; 5° le point scrotal, à la partie inférieure du testicule.

Mais quelques phénomènes peuvent rendre le diagnostic plus délicat : il faut citer en première ligne les vomissements et les modifications de la sécrétion urinaire. Chez notre malade, chaque paroxysme douloureux était suivi de vomissements. S'agissait-il d'un phénomène si paradoxal qu'il devait faire rejeter le diagnostic de névralgie? Nous ne le pensons pas : toutes les douleurs testiculaires, celles de l'orchite ourlienne comme celles de l'orchite typhique, peuvent s'accompagner de vomissements; aussi, admettrons-nous que les nausées de notre malade étaient la conséquence d'un réflexe, parti du testicule.

D'autre part, la sécrétion urinaire de notre malade était modifiée : l'activité rénale était diminuée; la quantité des urines, en vingt-quatre heures, ne dépassait pas 800 grammes; ces urines contenaient un sédiment briqueté, riche en urates; mais elles ne renfermaient ni hémoglobine ni globules sanguins. Le malade avait remarqué lui-même que ses urines de la nuit étaient moins abondantes s'il avait éprouvé de violentes douleurs. Cette association des phénomènes sensitifs et des troubles de la sécrétion urinaire persista jusqu'à la guérison complète du malade, et nous pûmes constater bientôt que l'on réussissait à augmenter ou à diminuer la quantité de ses urines en lui accordant ou en lui refusant l'injection de morphine qui soulageait sa névralgie. L'élimination aqueuse variait seule, d'ailleurs, car l'élimination des sels restait la même. Nous étions ainsi amené à considérer que la modification des urines était la conséquence d'un acte réflexe, produit par l'intensité de la douleur. Mais comment pouvait-on comprendre ce phénomène? Head a pu arriver à déterminer la région de l'hypocondre qui appartient au même métamère que le rein; toute lésion rénale, d'après cet auteur, produit des troubles de la sensibilité dans ce territoire segmentaire. Or, c'est dans cette région que siégeait l'hyperes-

thésie névralgique de notre malade ; nous pouvions donc admettre, par une sorte de corollaire de la loi de Head, que le trouble de la sensibilité du métamère périphérique retentissait sur la circulation viscérale et modifiait la sécrétion aqueuse du rein (fig. 23).

La chylurie ficarienne et le cytodiagnostic des urines (n° 100).

Dans ce travail, nous avons rapporté l'histoire d'une malade atteinte de chylurie filarienne. Cette affection, qui évoluait à bas bruit, n'avait pas déterminé d'anémie : le nombre des globules rouges était de 4.600.000, celui des globules blancs 10.800, l'hémoglobine ne dépassait pas 10,25 pour 100. Le pourcentage des globules blancs donnait : polynucléaires neutrophiles, 60 p. 100; polynucléaires éosinophiles, 4 p. 100; grands mononucléaires, 23 p. 100; lymphocytes, 13 p. 100. L'examen chimique des urines donna, pour 700 grammes, 0 gr. 74 d'albumine, 7 gr. 83 de matières grasses, 17 grammes d'urée, 2 gr. 7 d'acide phosphorique ; les urines, laiteuses, laissaient déposer un sédiment crémeux, leur densité était de 1.015, elles ne contenaient pas de sucre. L'examen histologique des urines, après centrifugation, ne montra qu'un seul embryon de filaire ; les éléments leucocytaires étaient formés de cellules desquamées, 21 p. 100, de lymphocytes, 53 p. 100, polynucléaires neutrophiles, 25 p. 100.

Les dégénérescences fonctionnelles du rein et le rein appendiculaire (n° 73).

Sur le rein de cobaye fixé au liquide de Zenker ou au liquide de Flemming, après coloration des coupes fines à l'hématoxyline de Heidenhain, au violet de gentiane, ou à la safranine, nous avons mis en évidence, avec Ribadeau-Dumas, au niveau des cellules du tube contourné, des formations basophiles d'aspect très différent, mais qui, toutefois, ne nous paraissent pas complètement indépendantes les unes des autres.

Dans le rein normal, ces formations sont peu abondantes. Elles sont surtout représentées par quelques granulations, groupées autour du noyau ou dans le segment libre de la cellule, et, dans quelques éléments, par des filiments basaux, d'ailleurs assez rares. Aussi, avons-nous cherché à provoquer l'activité cellulaire par des injections de pilocarpine. Par ce procédé, on détermine l'apparition des filaments qui se montrent amincis du côté du noyau, avec lequel ils sont en rapport

intime, et assez épais vers la base de la cellule; jamais on ne les trouve dans la portion supranucléaire du cytoplasma. D'autres fois, on trouve dans le protoplasma des granulations arrondies, fines et peu nombreuses du côté de la lumière du tube, plus grosses vers la basale, où elles se disposent en séries linéaires. Enfin, ces dispositions peuvent manquer et les granulations semblent s'accumuler dans la partie libre de la cellule. En ce point, si l'on emploie l'hématoxyline et l'éosine, il n'est pas rare d'obtenir une teinte violette diffuse.

Si la dose de pilocarpine injectée est très forte, l'élargissement de la lumière des tubes contournés devient très considérable : les cellules rénales sont très rétractées, les noyaux clairs se vident de chromatine; par contre, les protoplasmas prennent fortement les colorants : les filaments sont nombreux, minces, le plus souvent fragmentés, les granulations arrondies rares ou très fines, quelquefois pulvérulentes. Il semble qu'ici, on soit en présence de figures pathologiques, permettant d'interpréter, en d'autres circonstances, certaines altérations fines de la cellule rénale.

A ce point de vue, nous avons eu l'occasion d'étudier, dans de bonnes conditions, deux cas de *néphrite appendiculaire toxique* (rein appendiculaire du professeur Dieulafoy). Dans les deux cas, il s'est agi d'une néphrite dégénérative aiguë, à lésions localisées au niveau des tubes contournés et de la branche large de Henle, c'est-à-dire à tout l'appareil sécréteur. De points en points, et surtout à la base de la cellule, s'amassaient de fines granulations graisseuses; beaucoup de ces cellules étaient en état de dégénérescence granulo-graisseuse. Mais toutes n'étaient pas prises au même degré. Dans le noyau, réduit à une sorte d'utricule réfringent ou grisâtre, les colorants ne réussissaient, parfois, qu'à mettre en évidence le nucléole ou quelques grains très fins; le protoplasma prenait une coloration diffuse par l'éosine ou la fuchsine; les granulations acidophiles n'étaient pas isolables. En d'autres points, au contraire, les noyaux absorbaient intensément la couleur, et, au milieu d'un vague réticulum protoplasmique, se disposaient de nombreux grains grisâtres très fins. Enfin, dans quelques cellules, très rares, on relevait la présence de filaments, paraissant rattacher le noyau à la base de la cellule. Exceptionnellement, ces filaments, partis d'un noyau clair, étaient gros, irréguliers, variqueux; plus souvent, ils se présentaient comme de fins tractus granuliformes, irréguliers, rompus par places ou renflés. Les granulations basophiles manquaient dans quelques cellules; ordinairement, on les retrouvait, mais plus rares qu'à l'état normal, grosses ou petites, disposées sans ordre à la base de l'élément.

Ces formations, comparées aux images normales de la sécrétion rénale, paraissent les produits pathologiques d'un noyau qui ne reste pas étranger aux transformations morbides subies par le cytoplasma.

Pour le rein comme pour le foie ou le pancréas, il faudrait donc accorder une part importante à l'activité nucléaire, non seulement dans la sécrétion normale, mais aussi dans la sécrétion pathologique : cette intervention étant représentée par la production de filaments basaux à affinités tinctoriales spéciales.

L'urémie et les nécroses rénales des cellules. (n° 143).

Au cours des néphrites chroniques terminées par urémie aiguë, les épithéliums sécréteurs du rein sont fréquemment frappés de nécrose suraiguë.

Cette lésion présente les caractères suivants : elle est systématique (tubes contournés, branches ascendantes de Henle, pièces intermédiaires), et plus ou moins généralisée. Les tubes contournés peuvent avoir conservé leurs dimensions et leur position normales ; leurs épithéliums sont atteints par une mortification des plus typiques. Les désordres affectent, suivant les cas, deux aspects différents. La première variété répond à la nécrose de coagulation : le protoplasma a pris une apparence homogène et brillante ; le noyau disparaît par pycnose ; la région infra-nucléaire du protoplasma est tantôt anhiste, tantôt sillonnée de grosses striations irrégulières auxquelles s'interposent de fins globules graisseux. Les granulations protoplasmiques ont disparu dans les régions péri et supra-nucléaires ; la bordure en brosse n'est, en général, plus reconnaissable.

Dans une seconde variété, la lésion est plus discrète. Le protoplasma cellulaire se compose de larges mailles, dans lesquelles on trouve deux sortes de granulations. Les plus grosses, basophiles et d'une tonalité terne, sont situées à la base de l'élément ; elles mesurent de deux à trois μ ; irrégulières et mal limitées, elles se mêlent à des gouttelettes de graisse. Les autres granulations sont plus fines et acidophiles ; elles sont, de même, mal limitées, mais disséminées dans toute l'étendue de la cellule. Les noyaux sont tantôt incolorables, bien qu'on puisse les reconnaître encore à leur forme et à leur volume, tantôt pâles et en chromatolyse accentuée. Dans les tubes les plus altérés, on trouve souvent encore quelques rares cellules intactes ou simplement graisseuses.

La branche descendante de Henle est relativement indemne ; à peine quelques-unes de ses cellules sont-elles ponctuées de fines granulations graisseuses. La branche ascendante est atteinte de nécrose épithéliale aiguë, sensiblement analogue à celle des tubes contournés.

Dans toute l'étendue des régions nécrobiotiques, la congestion des capillaires sanguins est constante.

Nous avons démontré que, dans les néphrites scléreuses, un certain nombre de tubes contournés inclus dans les régions atrophiques sont nettement atteints d'hyperplasies épithéliales. Leurs éléments, proliférés, individualisés et d'aspect atypique, semblent offrir une plus grande résistance aux poisons nécrobiosants. Dans la néphrite tubéreuse, l'épithélium sécréteur des granulations de Bright est maintes fois atteint par la nécrose en question, mais, plus souvent peut-être, sous forme d'îlots parcellaires.

Les lésions que nous rapportons ici sont, en tous points, identiques aux nécroses hypertoxiques signalées dans le « rein appendiculaire ». Des altérations très analogues, sinon superposables, ont été observées par différents auteurs dans le « rein éclamptique », dans la néphrite syphilitique secondaire et dans quelques intoxications aiguës dues à des poisons organiques ou minéraux.

Il nous paraît admissible d'attribuer à ces altérations destructives un rôle dans la genèse des accidents urémiques aigus. Sous l'influence de poisons endogènes encore mal déterminés, l'épithélium rénal, devenu plus fragile, est frappé de mort brutale. Cet arrêt brusque entraînerait l'oligurie et la suppression de la dépuration urinaire.

Néphrites chroniques et hyperplasies épithéliales compensatrices (n° 150).

L'examen attentif d'un grand nombre de coupes de néphrite chronique scléreuse nous a démontré que l'on pouvait rencontrer, au milieu des régions atrophiques, des tubes atteints d'hyperplasie épithéliale. Ces altérations se montrent aussi bien au niveau du tube contourné que de la branche large de Henle. Le diamètre du tube est trois ou quatre fois plus large qu'à l'état normal. Sa lumière est presque entièrement comblée par de petites cellules cubiques ou polygonales à protoplasma granuleux, à noyau central riche en chromatine, arrondi ou ovalaire. En quelques points on peut trouver des figures de karyokinèse. Les tubes ainsi modifiés semblent offrir une résistance plus grande et présentent rarement des nécroses ou des dégénérescences cellulaires. Ces faits semblent démontrer que dans certains cas de néphrites atrophiques, il peut se produire une véritable régénérescence des départements sécréteurs de la glande rénale.

Eclampsie
(nº 120).

La *dénutrition* des enfants nés d'une mère éclamptique se rattache tout à la fois à l'action des poisons maternels sur les organes fœtaux (*néphrites* et *hépatites congénitales*) et aux altérations placentaires qui restreignent l'activité nutritive et respiratoire du fœtus. Dans ce long mémoire nous avons essayé d'éclaircir la nature (origine toxique, hyper-

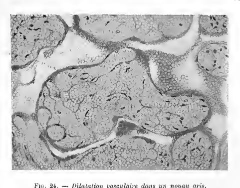


Fig. 24. — *Dilatation vasculaire dans un noyau gris.*

Sur cette coupe faite au centre d'un noyau gris, on distingue une énorme ectasie des capillaires des villosités; le tissu de celles-ci ne forme plus qu'une sorte d'angiome où se reconnaissent, çà et là, les débris de minces parois vasculaires. La bordure plasmodiale montre encore quelques bourgeons protoplasmiques dont les noyaux se colorent difficilement; dans l'intervalle des villosités flottent des globules rouges et quelques filaments de fibrine

tension, rétention chlorurée) de ces altérations complexes et d'éclairer par elle la *pathogénie* de l'éclampsie.

A) *Lésions banales.* — Le placenta des éclamptiques peut être atteint de lésions d'ordre banal. Parmi celles-ci, il faut citer les infarctus blancs, les artérites, les phlébites et l'œdème. L'infarctus blanc prend tantôt l'apparence de l'infarctus sous-chorial, tantôt celle de l'infarctus nodulaire ou noyau gris. Les infarctus sous-choriaux n'ont aucun rapport avec l'albuminurie, car ils s'observent même lorsque la grossesse est

absolument normale. Les infarctus nodulaires paraissent être en rapport soit avec une endométrite, soit avec une thrombose des vaisseaux fœtaux. Ils sont certainement plus nombreux et plus volumineux chez les femmes atteintes d'albuminurie gravidique, mais ils ne sont pas en relation directe avec cette albuminurie, car on les rencontre avec une égale fréquence chez les femmes atteintes de syphilis et d'endométrite banale. En tout cas, comme nous le verrons ultérieurement, l'infarctus nodulaire paraît être bien plutôt en rapport avec les accidents chroniques de l'*auto-intoxication gravidique* qu'avec les accidents aigus éclamptiques. Les artérites et les phlébites sont très fréquentes dans la grossesse normale, mais il semble qu'elles sont plus habituelles encore dans l'intoxication gravidique. On sait, en effet, combien cette affection favorise les coagulations vasculaires dans les viscères maternels et en particulier dans le foie. L'œdème placentaire n'est qu'une lésion accessoire qui représente une des localisations de l'anasarque.

B) *Lésions spécifiques.* — Ces altérations comprennent les hémorragies placentaires, les altérations plasmodiales et les lésions de la caduque. Les hémorragies placentaires sont très fréquentes et très caractéristiques, elles peuvent se présenter sous la forme de noyaux hémorragiques, d'hémorragies diffuses et d'hémorragies rétro-placentaires. Elles s'expliquent par la distension considérable des vaisseaux villositaires qui tantôt ne se rompent pas, tantôt éclatent en donnant lieu soit à une très faible hémorragie, soit à un foyer diffus; enfin, lorsque le sang est épanché en grande quantité, on voit se former une véritable lésion nodulaire. Ce sont ces différentes altérations dont nous décrivons l'histologie. Les altérations plasmodiales sont caractérisées à la fois par des hypertrophies nodulaires qui forment à la surface des villosités des sortes de saillies verruqueuses, tantôt par des zones atrophiques où le plasmode s'amincit et cesse d'être colorable. Les lésions de la caduque sont moins importantes, elles peuvent prendre le type de l'œdème, de l'infiltration leucocytaire diffuse: la multiplicité de ces lésions semble indiquer que les causes de l'éclampsie gravidique sont plurivoques.

Est-il possible dans l'état actuel de nos connaissances d'expliquer ces différentes lésions ? Tout le monde est d'accord aujourd'hui pour considérer l'éclampsie gravidique comme une intoxication dont le poison agit parfois d'une façon lente pour léser les reins et le foie, et dans d'autres cas d'une façon brutale en détruisant d'emblée une grande quantité de cellules nobles de l'organisme (cellule du foie, cellules du rein, cellules nerveuses, globules rouges, etc.).

Ces destructions cellulaires massives sont la caractéristique de l'éclampsie convulsive, ainsi que l'ont montré Bar et Daunay.

Il est logique de supposer que ce poison puisse altérer le placenta,

d'autant plus que les organes fœtaux eux-mêmes présentent les mêmes lésions que ceux de la mère.

Or, le placenta est un organe mixte, dont la partie maternelle est représentée par la caduque. Cette caduque est très souvent altérée dans l'éclampsie, comme nous l'avons vu. La congestion intense des vaisseaux sanguins, l'hémorragie, sont bien en rapport avec l'hypertension du système circulatoire. La thrombose des vaisseaux déciduaux s'explique

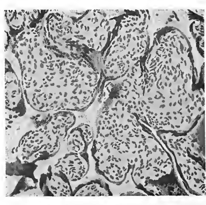


Fig. 25. — *Hypertrophie nodulaire du plasmode.*

On reconnaît facilement les épaississements irréguliers du plasmode, riches en noyaux très foncés, agglomérés en amas; çà et là la bordure plasmodiale s'atrophie, et ses noyaux disparaissent ou se disposent en une même série linéaire. En plusieurs points les villosités s'accolent les unes aux autres et leurs bordures plasmodiales se confondent en une masse uniforme qui les soude entre elles. Le tissu conjonctif de l'axe villositaire est légèrement œdématié, les noyaux de ses cellules conjonctives sont hyperplasiés, les endothéliums des capillaires sont tuméfiés et quelques vaisseaux sont oblitérés par endovascularite.

par la présence dans le sang du poison lui-même et par les artérites ou phlébites consécutives.

Quant à la nécrose et à la dégénérescence fibrinoïde des cellules déciduales, elle est vraisemblablement due à l'action toxique de la substance éclampticogène. L'altération de la caduque provoque secondairement des lésions des villosités fœtales et bon nombre d'auteurs considèrent

les infarctus nodulaires comme provoqués par l'endométrite. Cette pathogénie est probablement exacte pour les noyaux qui sont situés sur le bord du placenta : il en est de même pour certains infarctus cunéiformes qui sont adjacents aux septa déciduaux.

Nous croyons cependant que la plupart des lésions fœtales sont dues à l'action directe du poison. Ce qui semble le prouver, c'est que les altérations principales portent sur le systéme circulatoire du placenta. La distension des vaisseaux villositaires est en effet typique dans les placentas d'éclamptiques. Nous avons vu que la congestion est tellement intense que les vaisseaux éclatent et que le sang fœtal envahit les lacs sanguins maternels. Cet éclatement vasculaire s'observe dans tous nos placentas. Elle est particulièrement marquée chez les femmes ayant eu des accidents aigus (convulsions, hémorragie rétro-placentaire).

Les thromboses vasculaires, si fréquentes dans les placentas éclamptiques, sont d'origine toxique. Elles s'expliquent d'autant mieux que le placenta est un organe dont les vaisseaux se thrombosent avec la plus grande facilité. Cette thrombose vasculaire est l'origine des infarctus nodulaires qu'on rencontre si souvent dans les placentas d'albuminuriques.

Comment expliquer la production de ces lésions si spéciales du plasmode, de ces bourgeons syncytiaux décrits par Finke et Bulius? Est-ce une altération secondaire à la néphrite maternelle, comme le veut Hermann, est-ce une action compensatrice des nombreuses villosités altérées? Nous croyons plutôt que cet aspect spécial est une dégénérescence particuliére du plasmode qui se trouve directement en contact avec le sang maternel intoxiqué.

Il nous reste maintenant à envisager la question de l'origine du poison éclamptique. On sait que dans ces dernières années les auteurs allemands ont cherché à prouver que l'éclampsie était d'origine fœtale. Les uns avec Finke pensent que le poison est éliminé au niveau du placenta et lancé directement dans la circulation sanguine, les autres (Schmorl) croient que des débris de plasmode sont lancés dans les différents viscéres sous forme d'embolies cellulaires.

Nos recherches permettent-elles de l'affirmer? Nous ne le croyons pas. En effet, les lésions que nous avons trouvées au niveau du placenta peuvent s'observer dans d'autres affections de la mére, et on est en droit de les considérer comme secondaires au même titre que les lésions du foie, du rein, du corps thyroïde, etc. Un seul point mérite de nous arrêter. Nous avons dit que, dans tous nos placentas éclamptiques, on constatait l'éclatement des vaisseaux fœtaux et l'irruption du sang fœtal dans les lacs maternels. On a soutenu que le sang fœtal devait être considéré comme toxique pour la mére et que cette transfusion suffisait à expliquer les convulsions. Les nombreuses expériences tentées dans

ces derniers temps ne permettent pas de se faire une opinion ferme. Rappelons enfin l'opinion de Colorni, qui considère les lésions plasmodiales de l'éclampsie comme une conséquence de l'activité spéciale de cet épithélium, activité qui, poussée plus loin, produirait la dégénérescence môlaire.

En somme, les lésions éclamptiques du placenta sont multiples. Aucune n'est absolument caractéristique. La distension vasculaire, les hémorragies, et les bourgeonnements plasmodiaux peuvent cependant être considérés comme bien particuliers à l'intoxication gravidique dont le poison est encore inconnu.

Les tumeurs du rein
(nos 6, 146 et 148).

Les adénomes complexes du rein (n° 146). — La classification des



Fig. 26. — *Coupe de l'adénome comprenant les deux variétés de tumeur.* (Grossissement : 72/1.)

La partie supérieure de la figure montre l'adénome surrénal (épinéphrome) avec ses trabécules irrégulières.
La zone moyenne contient une partie de l'adénome cavitaire (adénome papillaire) reconnaissable à ses cavités irrégulières en partie occupées par des bourgeonnements papillaires recouverts d'épithéliums petits vivement colorés.
La partie inférieure correspond au parenchyme rénal, normal au contact de l'adénome, quelque peu fibroïde à droite de la figure.

tumeurs du rein n'est pas encore nettement établie. Dans ce mémoire,

nous avons fait connaître, avec M. Letulle, une forme spéciale d'adénome du rein à laquelle nous avons donné le nom de cysto-adénome

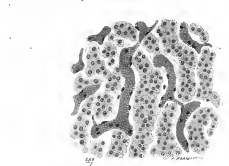


FIG. 27. — *Détail des trabécules de l'épinéphrome.* (Grossissement : 280/1.)

polymorphe congénital. Cette tumeur s'était comportée comme un cancer banal du rein et s'était accompagnée de tous les signes propres à

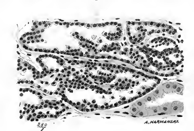


FIG. 28. — *L'adénome cavitaire (adénome papillaire, détail des cavités).* (Grossissement : 280/1.)

cette affection. L'examen histologique montra qu'elle résultait d'une évolution malformative du corps de Wolff. Cette dysplasie avait abouti à l'inclusion de cellules surrénales dans l'intimité du rein définitif, en même temps qu'à la formation de portions tubulaires atypiques, isolées

et indépendantes des bourgeons urétéraux. Nous donnons dans ce mémoire successivement une description macroscopique de la tumeur, et une étude histologique de ses portions constitutives : *adénome surrénal* correspondant à l'adénome alvéolaire d'Albarran et à l'hypernéphrome de Grawitz ; l'*adénome à type rénal*, d'apparence papillaire ou cavitaire, et enfin des *kystes congénitaux*, représentant une sorte d'ébauche du rein polykystique.

Les lipomes du rein (n° 148). — Les lipomes du rein sont rares et on est encore mal fixé sur leur nature réelle. L'étude histologique que nous avons publiée se rapporte à un lipome du rein demeuré complètement latent, chez un tuberculeux. La tumeur de la grosseur d'un noyau de cerise, bien délimitée à sa surface, s'intriquait dans sa profondeur avec les éléments du rein ; elle était formée d'un série de vésicules adipeuses entourées d'un tissu scléreux très dense; au milieu de ce stroma conjonctif s'intercalaient de nombreuses portions tubulaires : nous pensons donc que le lipome du rein doit être considéré comme un véritable embryome du rein d'origine et de nature complexe.

Les kystes multiples des voies urinaires (n° 6). — Dans quelques cas, il peut exister sur toute l'étendue des voies urinaires de petits kystes arrondis ou ovalaires, sessiles, transparents, d'un diamètre de deux à trois millimètres, surtout abondants à la surface du bassinet, sur les uretères, au niveau de la muqueuse vésicale.

Ces lésions sont dues à des malformations congénitales multiples des épithéliums et des appareils glandulaires.

CHAPITRE IV

FOIE

La pathologie du capillicule biliaire
(nos 40, 41 et 111).

Sur les foies fixés par l'alcool, ou mieux par le sublimé en solution concentrée, soit que l'on étudie l'organe sur le fœtus humain, soit sur l'adulte, on peut facilement reconnaître les capillicules biliaires primordiaux. Pour y parvenir, on doit employer l'alun de fer et la méthode de Heidenhain. Le capillicule tranche, alors, nettement par la coloration noire de ses parois sur les cellules hépatiques qui l'environnent. On peut suivre le fin vaisseau dans toute son étendue, voir son origine, ses affluents et sa terminaison.

Toute trabécule hépatique saine étant ainsi creusée à son centre d'un mince conduit cylindrique, le « capillicule biliaire » qui en résulte se montre taillé à même la surface des cellules hépatiques, entre lesquelles il insinue son *canal* axial, ses *diverticules* inter-cimentaires et ses ramifications ou *carrefours* anastomotiques. La structure et les dimensions des capillicules sains sont immuables : aucun élément cellulaire ne tapisse la cavité de ces minces réseaux columnaires enserrés entre les cellules hépatiques : le diamètre de ces conduits anhistes ne dépasse guère 1 μ 15 à 1 μ 5; leurs confluents anastomotiques peuvent atteindre 3 μ 4 en demeurant, comme les capillicules simples, rigoureusement cylindriques.

Observer l'état des capillicules biliaires au cours des plus importantes lésions du foie, rechercher le rôle que ces fins canaux sont susceptibles de jouer dans la genèse des désordres microscopiques en question et les modifications matérielles qui peuvent les atteindre, tel a été l'objet de ces travaux poursuivis en collaboration avec M. Letulle.

Dans la cachexie pigmentaire, les granulations sidérosiques s'accumulent au pourtour des capillicules biliaires intra-trabéculaires et dessinent parfois d'une façon fort délicate les méandres des capillicules biliaires et de leurs diverticules inter-cimentaires. Les cavités sont indemnes de

poussières pigmentaires, montrant ainsi que la bile sécrétée et fusant dans les capillicules n'a pu entraîner les moindres parcelles de pigment sanguin, qui demeure à l'état de tatouage irréductible dans la zone juxta capillaire du protoplasma.

Les altérations profondes du foie, au cours desquelles l'orientation des trabécules hépatiques, leur nombre, leurs dimensions mêmes sont troublés, ne peuvent pas ne pas retentir sur les capillicules intra-trabé-

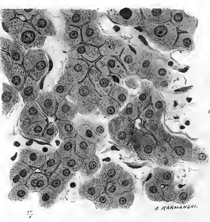


Fig. 29. — *Les capillicules biliaires dans l'évolution nodulaire.* (Grossissement : 600/1.)

culaires, puisqu'ils font partie intégrante de la structure du lobule. La glande hépatique se résume et se symbolise en sa trabécule diversement orientée, et toutes les lésions matérielles du foie, pour peu qu'elles soient tenaces ou profondes, attaquent la trabécule. Le moins qu'une cause pathogène, considérée à ce point de vue, puisse faire, c'est de désorienter un certain nombre de trabécules, soit en les comprimant, soit, au contraire, en sollicitant leur vitalité et en augmentant le volume ou le nombre des cellules hépatiques qui les composent. Au cours de ces perturbations morphologiques, qu'on peut considérer comme les plus simples, par comparaison avec les désordres destructifs et les élaborations tumorales, que deviennent les capillicules biliaires? Tant qu'il

s'agit de *compression* simple, comme celle exercée contre un certain nombre de trabécules par un kyste hydatique, un abcès aigu, un cancer secondaire embolisé dans les voies portales, la lésion est banale : la trabécule, écrasée par les masses du voisinage, s'étire, s'amincit et son capillicule s'effile et disparaît en même temps que les cellules du foie, devenues fusiformes, allongées, finissent par se réduire à quelques grains de pigment jaune brun, biliaire.

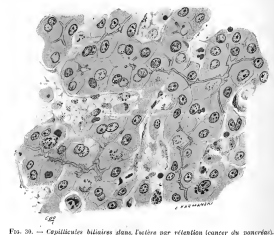


Fig. 30. — *Capillicules biliaires dans l'ictère par rétention (cancer du pancréas).* (Grossissement : 600/1.)

Lorsque les perturbations trabéculaires reconnaissent pour cause des modifications profondes et durables dans la circulation sus-hépatique, autrement dit quand il s'agit d'un *foie cardiaque* avec stase prolongée du sang qui a quitté ses voies portales, lorsque les apoplexies capillaires multiples et la dégénérescence granulo-graisseuse atrophique des trabécules hépatiques les moins rapprochées de l'espace porte ont fait leur œuvre, les lésions des capillicules biliaires sont variables, comme celles qui atteignent les cellules hépatiques elles-mêmes. Au début, lorsque la trabécule isolée, au milieu des anévrysmes capillaires qui l'entourent, commence à subir les désordres de la dégénérescence graisseuse et pig-

mentaire, le capillicule, loin de s'affaisser, est, d'ordinaire, au contraire, élargi; il se montre parfois même rempli de boue biliaire, de détritus coagulés, calculs de pigments biliaires, bien différents des pigments hémoglobiniques précédemment décrits. Puis, lorsque l'atrophie ou la nécrose aiguë, fibrinoïde, des cellules hépatiques noyées au milieu des foyers d'apoplexie stasique a tout rompu, la trabécule en s'affaissant disparaît et ne laisse aucune trace de son capillicule.



Fig. 31. — *Capillicules biliaires dans la cirrhose hépatique.* (Grossissement : 600/1.)

Au cours des hyperplasies nodulaires, si l'on étudie les trabécules tuméfiées et sinueuses, on voit toujours, en leur centre, de larges capillicules béants, dont les dimensions ne sont pas seulement augmentées mais qui souvent aussi semblent déformées. Le canal est moins régulier, moins cylindrique; les diverticules inter-cimentaires qu'il émet de part et d'autre sont larges, coniques, quelquefois bifides à leur sommet. Les carrefours anastomotiques sont de véritables lacs, à bords festonnés ou pour mieux dire découpés par de nombreux diverticules rectilignes ou même infléchis. Ces capillicules ectasiés, ou même anévrysmatiques,

restent vides et ne contiennent, en particulier, ni calculs biliaires, ni éléments cellulaires d'aucune sorte; il est impossible d'y établir la preuve de la stase subie par la bile sécrétée, quoique l'aspect des parties autorise, presque à coup sûr, cette conclusion.

Dans l'ictère chronique par *rétention*, qu'il s'agisse de lithiase biliaire ou de compression des canaux biliaires extra-hépatiques, la lésion des capillicules biliaires est constamment la même et très caractéristique. Les capillicules proprement dits, voies axiales, qui parcourent les trabécules hépatiques dans toute leur hauteur, sont fortement distendus, sinueux et comme défoncés sur tout leurs parcours. Le capillicule est partout élargi et peut atteindre 2 μ 5 à 3 μ 5 par exemple; en outre, les bords en sont bosselés. La paroi semble épaissie ou du moins densifiée, si l'on en juge par la netteté plus grande et la colorabilité plus nette des lignes qui la limitent, après l'action de l'alun de fer; les diverticules ou cæcums inter-cimentaires sont, ici, à l'inverse de ce qui se passe dans l'hyperplasie nodulaire, beaucoup moins accusés, beaucoup plus réduits. Il semble même que ce soient ces pointes épineuses qui, atrophiées, esquissent les bosselures semées sur le parcours des conduits axiaux. Quant aux carrefours anastomotiques, leur béance est plus accusée que normalement; mais elle est, en général, plus anguleuse et moins franchement anévrysmatique que dans l'évolution nodulaire.

Les cirrhoses hépatiques, quelle que soit leur cause, répondent toutes à la même règle. Partout où les désordres inflammatoires ont déterminé des effractions partielles de la glande hépatique et ont laissé, isolé au milieu des placards fibroïdes de la sclérose, ne serait-ce qu'un seul pseudo-canalicule biliaire, c'est à-dire une trabécule en état de méiopragie, la lésion du capillicule biliaire est précise. On voit, en pleine sclérose, au milieu des trousseaux fibreux peu riches en vaisseaux sanguins, une bande de cellules épithéliales généralement courte, unique, onduleuse, parfois multiple et pouvant, si la coupe a été favorable, s'anastomoser encore, soit avec d'autres bandes épithéliales d'aspect analogue, soit même avec des trabécules hépatiques encore saines : il s'agit d'un pseudo-canalicule biliaire. Les cellules hépatiques qui constituent le pseudo-canalicule, si réduit, si atrophié qu'il soit, demeurent encore bien spécifiées. Leur protoplasma vivement colorable et comme densifié, leurs noyaux, avides des matières colorantes basiques, avec leurs filaments chromatiniens tassés, parfois même en karyokinèse, forment au capillicule intra-intrabéculaire une bordure continue, beaucoup moins épaisse qu'au sein d'une trabécule normale, mais tout aussi reconnaissable, tout aussi spécifique. Le capillicule ainsi délimité se montre déformé, ectasié, anévrysmatique même en certains endroits, toujours caractéristique. Le conduit axial persiste, moins onduleux, moniliforme par places. Les dépressions latérales qu'il forme ne rap-

pellent plus que de très loin et par exception les diverticules intercimentaires de la trabécule saine; il s'agit plutôt de bosselures latérales à peine esquissées et en rapport avec l'état d'atrophie plus ou moins marquée des cellules hépatiques bordantes. Les carrefours anastomotiques sont plus rares, moins apparents que dans la trabécule en continuité intra-lobulaire; cependant ils ne font pas défaut et apparaissent sous forme tantôt de branchements latéraux, bien visibles même au milieu de la sclérose adjacente, tantôt de lacs ampullaires concentriques à la trabécule atrophiée. Ces *lacs anévrysmatiques* ont des bords sinueux et très irréguliers; leurs dimensions sont souvent considérables et peuvent, par exemple, atteindre jusqu'à 7 μ 4 et même 11 μ 9



Fig. 32. — *Envahissement des capillicules biliaires par les leucocytes dans la cirrhose.* (Grossissement : 600/1.)

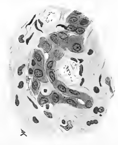


Fig. 33. — *Dislocation des trabécules hépatiques atrophiées et comprimées dans les placards de cirrhose hépatique.* (Grossissement : 600/1.)

de large, au milieu d'une couronne plus ou moins complète de cellules épithéliales en voie d'atrophie.

Aucune corrélation proportionnelle n'existe, pour le pseudo-canalicule biliaire, entre le degré d'atrophie des cellules hépatiques et les dimensions ectasiantes de leur capillicule biliaire. C'est ainsi que dans le *foie syphilitique*, au voisinage des tractus scléro-gommeux, on peut observer des pseudo-canalicules biliaires larges encore, ayant, par exemple, 19 μ 4 et à l'intérieur desquels le capillicule béant mesure 4 μ 7; il y en a même qui mesurent 7 μ 3 dans un trabécule de 30 μ 9 de large. Dans ce dernier cas, l'anévrysme capilliculaire atteignait le quart de la surface de la trabécule. Il faudrait, au contraire, pour être plus près de la vérité, avancer que la dilatation anévrysmatique des capillicules inclus dans les pseudo-canalicules biliaires est disproportionnée eu

égard à l'atrophie des cellules hépatiques, génératrices du capillicule.

Quelle est la destinée des pseudo-canalicules incrustés de la sorte en pleine cirrhose? Peu à peu, ils tendent à disparaître et font défaut dans un grand nombre de vieilles cirrhoses du foie. Le mécanisme de cette résorption des pseudo-canalicules est mis en lumière, semble-t-il, par les désordres observés par nous au sein des capillicules. En recherchant avec soin le contenu des lacs capilliculaires, il n'est pas rare de trouver, à l'intérieur même de ces grandes cavités anévrysmatiques, un globule blanc, inclus au milieu du liquide incolore qui la remplissait. Ce leucocyte, dont on reconnaît le noyau allongé ou bilobé, parfois même nettement polynucléaire, est parvenu à l'intérieur du capillicule au moyen

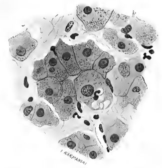


FIG. 34. — *Modes d'effraction des trabécules hépatiques par les leucocytes dans les cirrhoses du foie.* (Grossissement : 600/1.)

d'une effraction. Il arrive parfois, sur les coupes heureuses, d'assister à la progression du leucocyte à travers les cellules hépatiques atrophiées. Les éléments phagocytaires ont disloqué la paroi, refoulé ou déplacé une ou plusieurs cellules hépatiques et viennent s'étaler à l'aise dans une des cavités anévrysmatiques signalées plus haut.

Au reste, le même phénomène se peut observer au début même de la cirrhose hépatique, alors que la trabécule paraît encore en bon état de résistance. Il est possible de voir, par exemple, les leucocytes doués de leurs mouvements amiboïdes forcer, de dehors en dedans, le ciment inter-épithélial et enfoncer vigoureusement leurs noyaux contractiles dans l'épaisseur même de la trabécule, pour, de là, gagner la

cavité du capillicule et y apporter les causes désorganisatrices nécessaires et suffisantes au morcellement inflammatoire des lobules du foie. Ce morcellement, les pseudo-canalicules biliaires en traceront, plus tard, la preuve évidente et terminale.

Les névrites au cours des ictères infectieux
(n° 5).

Dans les états infectieux qui s'accompagnent d'ictère, on peut parfois observer des névrites légères et curables, mais très nettes dans leurs symptômes. L'observation rapportée par nous doit être rapprochée d'un certain nombre d'autres publiées antérieurement, et peut-être y aurait-il lieu d'individualiser ce syndrome assez précis. Notre malade était un enfant de quinze ans, il fut pris brusquement de malaise, de courbature, de frissonnements; il ressentit alors des douleurs extrémement vives dans les jambes; il ne pouvait ni marcher, ni se tenir debout, ni même plier les jambes. Au bout de trois jours, apparut un ictère franc avec urines acajou et décoloration des matières. Le foie était un peu gros, la rate était volumineuse; le pouls était plein, légérement ralenti, la température atteignait 39 degrés. Les deux jambes, surtout la gauche, étaient parésiées, les pieds étaient tombants et déviés en varus. La palpation des muscles du mollet et des troncs nerveux réveillait une douleur assez vive. Les réflexes patellaires étaient normaux au début, mais furent rapidement abolis.

Ces symptômes persistérent pendant cinq à six jours; la paralysie sembla même s'étendre légèrement, puis l'ictère, la paralysie et les douleurs régressèrent parallèlement.

Dix-huit jours après, le malade était complètement guéri; il n'y avait plus traces d'ictère, et tout signe de névrite s'était effacé.

Lithiase totale des voies biliaires
(n° 3).

Notre malade était une femme de soixante-douze ans qui depuis dix ans souffrait de coliques hépatiques subintrantes. Depuis quelques mois était apparu un ictère avec rétention, accompagné de symptômes d'angiocholite. A l'autopsie de la malade, le canal cholédoque et la vésicule biliaire apparurent distendus par d'énormes calculs atteignant juqu'à 5 centimètres de diamètre. Le canal hépatique et ses branches étaient bourrés de calculs; l'un d'entre eux atteignait les dimensions d'un gros œuf. Les coupes du foie, atteint d'une cirrhose très nette,

montrèrent que les voies biliaires les plus fines étaient elles-mêmes bourrées de concrétion lithiasique, flottant dans un pus verdâtre.

Cirrhose hépatique et hémorragie péritonéale
(n° 43).

Les cirrhoses du foie sont rares chez le lapin ; dans le cas que nous avons observé, le foie de l'animal très volumineux était parsemé d'une série de dépressions et d'incisures qui délimitaient des granulations dont le diamètre ne dépassait pas 2 millimètres. La vésicule biliaire était légèrement sclérosée. Le microscope démontra qu'il s'agissait d'une cirrhose biveineuse, dont les bandes fibreuses étaient infiltrées de nombreux néocanalicules biliaires et de leucocytes mononucléaires. Le tissu hépatique était très riche en glycogène. Il n'existait pas de coccidiose. Chez cet animal atteint de lésions hépatiques très étendues une injection de quelques centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, provenant d'une méningite tuberculeuse, amena rapidement la mort par hémorragie intra-péritonéale.

Les hépatites bilharziennes
(n° 141).

Les deux variétés de *Schistosomum*, parasites de l'homme, *Sch. haematobium* et *Sch. japonicum*, possèdent la propriété d'emboliser leurs œufs dans l'intimité du parenchyme hépatique et d'y déterminer la formation de lésions spécifiques. Mais dans la Bilharziose « égyptienne », les altérations du foie sont, sinon rares, du moins discrètes et souvent minimes au point de passer inaperçues; la schistosomiase « japonaise » provoque, d'une façon constante, une hépatite parasitaire des plus accentuées et dont l'évolution clinique, combinée avec l'ascite et la splénomégalie, impose à la maladie ses caractères pathognomoniques.

En résumé, et pour tracer un rapide parallèle entre les deux affections, nous pouvons dire que la Bilharziose égyptienne attaque, de préférence, les voies urinaires et le gros intestin, alors que la Schistosomiase japonaise confine ses désordres aux vaisseaux mésentériques, au péritoine et au foie.

Le foie, au point de vue macroscopique, est, dans la Sch. d'Egypte, plutôt respecté, la périhépatite y est l'exception et les lésions parasitaires microscopiques sont, pour ainsi parler, une surprise d'autopsie;

dans la Sch. du Japon, la périhépatite et l'hépatite parasitaires sont la règle.

Au point de vue microscopique, les deux affections réalisent, dans la glande hépatique, un certain nombre d'altérations identiques; elles procèdent par formation de nodules parasitaires associés à une cirrhose élastigène. Les caractères communs sont les suivants : formation de « nodules parasitaires » par accumulation de leucocytes mononucléaires avec cellules géantes au contact des œufs encore vivants, ou déjà morts; organisation fibroïde plus ou moins rapide des nodules; développement d'un tissu de sclérose élastigène au contact des parasites, endo-vascularite sténosante fréquente dans les vaisseaux sanguins du foie, intégrité constante des canaux biliaires.

Les caractères différentiels qui séparent ces deux manifestations, cependant si rapprochées, se résument ainsi :

Les *nodules parasitaires* sont, dans la Sch. d'Egypte, plutôt rares, avec une mononucléose plus abondante; ils subissent une transformation fibroïde plus rapide, les formations giganti-cellulaires péri-parasitaires sont discrètes; — dans la Sch. japonaise, les œufs libres se montrent souvent à l'intérieur des capillaires hépatiques distendus. L'abondance des nodules parasitaires est souvent extrême. La mononucléose y est moins riche. Les cellules géantes y forment d'épaisses couronnes et la substance intercalaire prend un aspect caséiforme remarquable.

La *cirrhose hépatique* parasitaire offre, elle aussi, quelques différences dans les deux affections; dans la Sch. d'Egypte, elle se dispose en placards polynucléaires discrets, par confluence manifeste des nodules fibreux; les œufs qui incrustent ce tissu de cirrhose sont rarement libres, mais plutôt enkystés, chacun au centre de son nodule sclérosé.

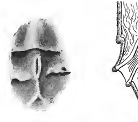
Au contraire, la Sch. japonaise découpe le parenchyme hépatique en travées fibroïdes diffuses, reliées les unes aux autres ou intercalées à des îlots fibroïdes isolés; les œufs s'y rencontrent en innombrable proportion, et à l'état libre, ou entourés encore de nombreuses cellules géantes.

CHAPITRE V

LES MALADIES DES VOIES DIGESTIVES

Les cancers des voies digestives
(n°s 14, 15, 24, 46).

Structure normale de l'ampoule de Vater (n°s 14 et 15). — Nous avons consacré à cette étude deux mémoires. Les caractères macroscopiques,



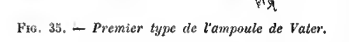


Fig. 35. — *Premier type de l'ampoule de Vater.*

les différents types de l'ampoule de Vater et sa structure histologique y sont longuement étudiés. Nous établissons successivement la distance moyenne qui sépare l'ampoule du pylore, la distance entre l'ampoule et la caroncula minor, la disposition de la valvule connivente de l'ampoule et de son frein. Nous décrivons les ganglions lymphatiques normaux péricholédociens. Nous recherchons les rapports entre le canal cholédoque et le tissu pancréatique, nous décrivons la dernière portion du cholédoque et du canal de Wirsung. Nous établissons l'existence de quatre types différents de l'ampoule de Vater. Enfin nous montrons la

constitution histologique de la région vatérienne à sa partie supérieure à sa partie moyenne, à sa partie inférieure, en décrivant tour à tour les

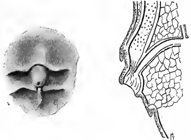


FIG. 36. — *Deuxième type de l'ampoule de Vater.*

épithéliums de revêtement, les glandes annexes et les couches musculaires. Ce long travail constitue une préface à notre étude sur les cancers du duodénum et en particulier de l'ampoule de Vater.

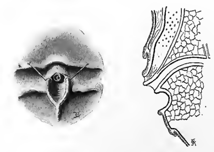


FIG. 37. — *Troisième type de l'ampoule de Vater.*

Les cancers du duodénum (n° 46). — Nous avons distingué trois variétés de cancer duodénal : le cancer juxtapylorique, le cancer périvatérien et le cancer préjéjunal. Nous nous sommes largement inspiré dans cette

étude des beaux travaux de M. le Professeur Pic. Notre travail comporte un premier chapitre consacré à l'étude symptomatologique des trois variétés du néoplasme.

A. Type juxtapylorique. — Les principaux symptômes de cette variété rappellent le cancer du pylore. La présence d'une tumeur au niveau de la première portion du duodénum doit, en effet, entraver la circulation des aliments; la dilatation de l'estomac, l'ondulation épigastrique, la constipation en doivent être les conséquences. Mais on peut comprendre en même temps que la tumeur doit être moins souvent constatée que dans le cancer de l'estomac, en raison de la position anatomique de

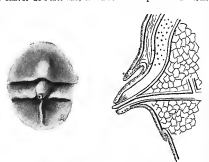


Fig. 38. — *Quatrième type de l'ampoule de Vater.*

l'organe atteint On prévoit de même que les signes de dyspepsie seront, sinon absents, du moins très atténués, enfin les hématémèses qui tiennent une telle place dans le cancer de l'estomac, ne se rencontreront pas aussi souvent dans le cancer juxtapylorique.

Si aucun symptôme de la maladie ne lui est propre, la marche en est du moins caractéristique. Ici, on ne trouve plus cette longue période de début, si fréquemment constatée dans le cancer de l'estomac. Le plus souvent il n'y a pas de période dyspeptique prémonitoire; un malade s'affaiblit, maigrit, perd l'appétit, son teint est déjà jaune paille, alors qu'aucnn signe physique n'attire encore l'attention sur ses voies digestives. Les douleurs sont encore légères, lorsque les vomissements se montrent, lorsque le complexus symptomatologique du rétrécissement sous-pylorique se constitue en quelques jours. La mort, a-t-on dit, survient au bout de trois à six mois. C'est là une durée qu'il est bien difficile d'admettre; nous avons vu que le cancer juxtapylorique restait

longtemps latent ; s'il semble évoluer avec une extrême rapidité, c'est qu'on n'en reconnait l'existence qu'à la période de cachexie, quand la tumeur est déjà pleinement développée.

B. Type périvatérien (*cancer de l'ampoule de Vater*). — Si le cancer juxtapylorique montrait un cancer du duodénum caractérisé par la plupart des signes d'un néoplasme du pylore, le cancer périvatérien

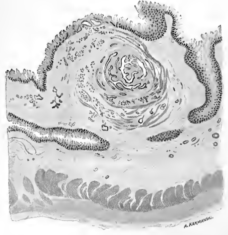


Fig. 39. — *Coupe transversale de la région vatérienne (2e type).*

présente, au contraire, l'aspect d'un cancer intestinal accompagné de tous les signes d'une affection des voies biliaires. C'est ce que révèlent les observations qui ont été publiées sous le titre de *cancers de l'ampoule de Vater*. L'étude des observations prouve que la maladie présente toujours trois périodes bien distinctes. Au début rien ne signale l'existence du cancer, qui s'annonce seulement par un stade d'amaigrissement, puis survient la période de rétention biliaire, enfin la maladie se termine soit au moment où se montrent les symptômes intestinaux, soit lorsque l'infection biliaire apparaît, soit lorsque se produit la toxhémie consécutive à l'insuffisance fonctionnelle du foie.

L'étude de la période latente est assez difficile. Sur neuf observations

incontestables, trois seulement en rapportent les détails. Cette phase est surtout caractérisée par l'amaigrissement, la perte des forces, la diminution de l'appétit; à ces signes peuvent encore se joindre la pesanteur dans l'hypocondre droit et l'ictère intermittent. La durée maxima de cette période paraît avoir été de deux ans; on a également signalé des durées de neuf et cinq mois.

L'apparition de l'ictère précède la mort d'un temps plus ou moins long. La survie la plus considérable a été de treize mois, la plus courte de deux mois; la durée habituelle est de cinq à six mois. C'est pendant cette période que l'amaigrissement, la perte des forces et la cachexie s'accentuent. La mort, le plus souvent, résulte, cependant, d'une complication.

L'angiocholite est survenue dans plus de la moitié des cas et son apparition a fréquemment été précoce, moins de deux mois après le début de l'ictère. L'infection peut d'ailleurs s'étendre au delà des voies biliaires, elle peut atteindre la plèvre et le péricarde ou le péritoine après perforation de la vésicule. Lorsque la mort est la conséquence de l'insuffisance hépatique, elle survient après une période de une à deux semaines, pendant laquelle on constate de la somnolence, un délire calme, une céphalée persistante ; il existe de la dyspnée, le pouls et la température sont souvent au-dessous de la normale, les narines sont pulvérulentes, la langue sèche et rôtie. Parfois c'est l'apparition de symptômes intestinaux graves qui entraîne la mort du malade, une diarrhée d'une extrême intensité contribue à l'affaiblir et cet état est encore compliqué par des hémorragies intestinales souvent peu importantes, mais parfois assez abondantes pour avoir pu être considérées comme la cause déterminante de la mort.

C. Type préjéjunal. — Cette dernière forme ne mérite guère de retenir longtemps l'attention. Elle se rapproche par ses symptômes du cancer juxta-pylorique, elle s'en distingue par l'existence de signes intestinaux mieux marqués et par la nature même des vomissements.

Les signes de la maladie peuvent donc se grouper en trois chapitres bien nets : 1° les *symptômes* gastriques indiquent un obstacle permanent au passage des aliments au delà de la portion gastrique des voies digestives; 2° les *signes* intestinaux traduisent un rétrécissement haut situé dans l'intestin; 3° les *vomissements* montrent que les voies biliaires ne sont pas isolées de l'estomac. L'absence de toute tumeur appréciable, l'atténuation des symptômes douloureux qui consistent en une simple pesanteur ou en une sensation de brûlure légère, expliquent l'étrange évolution de la maladie. Son début paraît brusque, sa marche extrêmement rapide : c'est ainsi que, dans l'une des observations, les premiers signes morbides ne se montrent que quinze jours avant la mort. Pourtant les symptômes digestifs peuvent devancer de plus loin les signes de la maladie confirmée : c'est deux mois avant la mort dans l'un des cas que

l'obstruction intestinale apparaît; les nausées, les indigestions précèdent d'un an l'apparition des vomissements bilieux dans les cas de Whitties. Dans quelques observations, l'anorexie a été précoce. Mais à dire vrai la maladie n'est en général pas soupçonnée avant l'apparition des signes d'obstruction gastro-intestinale; elle évolue, dés qu'ils apparaissent, avec une extrême rapidité; en quelques semaines ou en quelques mois, le malade succombe, sans avoir traversé la longue période cachectique des cancéreux ordinaires.

Après avoir décrit en détail ces trois types morbides, nous consacrons un court chapitre aux formes de transition.

L'*anatomie pathologique* a été étudiée dans un chapitre spécial, nous ne mentionnerons ici que le paragraphe consacré au cancer de l'ampoule de Vater, dont nous décrivons trois variétés en nous appuyant à la fois sur l'anatomie pathologique et sur nos études d'anatomie normale.

Le *diagnostic*, l'*étiologie* sont discutés en détail dans des chapitres spéciaux; nous ne résumerons ici que quelques données étiologiques. La lithiase biliaire ne présente pas de rapport étiologique avec le cancer du duodénum et, en particulier, avec le cancer périvatérien. Parmi seize observations, on ne rencontre qu'une seule fois l'existence de coliques hépatiques : encore, ces accidents précédèrent-ils de plus de vingt ans l'apparition du cancer de l'ampoule. On ne saurait donc établir aucun lien entre le cancer de la région vatérienne et la lithiase biliaire. L'ulcère du duodénum peut-il, comme l'ulcère de l'estomac, favoriser le développement du cancer? Assurément, les observations irréfutables sont rares, pourtant, on peut citer celles de Eichhorts, Ewald, Schrœtter, Mackenzie. Letulle a rapporté aussi un cas de ce genre. Peut-être, une étude plus attentive de l'histoire des malades montrera-t-elle que la coïncidence de l'ulcère et du cancer est plus fréquente qu'on ne le pensait autrefois. Mais cette origine ne saurait guère, en tous cas, être invoquée que pour le cancer de la première partie du duodénum. En effet, c'est là surtout que se rencontre l'ulcère : sur 262 observations, Collin l'y trouve 242 fois, tandis qu'il n'existe que 14 fois dans la portion descendante et 6 fois dans le reste de l'étendue du duodénum.

Il serait intéressant de savoir si une modification antérieure de la muqueuse du duodénum peut y faciliter le développement du cancer. Mais on connaît mal encore les lésions cellulaires duodénales. Leur coïncidence avec les gastrites serait assez fréquente, suivant Hayem; mais celles-ci sont rarement signalées dans les cancers du duodénum, soit que la maladie ait passé inaperçue, soit que le cancéreux n'ait réellement jamais été un dyspeptique.

La carcinose multiple du tube digestif (n° 46). — La carcinose multiple du tube digestif est encore mal connue. Nous avons pu en suivre et en

étudier en détail un cas intéressant dans lequel les lésions atteignaient à la fois l'estomac, le rectum et l'intestin grêle. La maladie évolua tout d'abord d'une façon latente, puis les symptômes de cachexie prédominèrent en même temps qu'apparaissaient des signes de rétrécissement cancéreux du rectum. A l'autopsie, l'estomac apparut atteint d'un cancer diffus s'étendant uniformément du cardia au pylore. Le rectum était le siége d'un cancer infiltré remontant jusqu'à 22 centimètres de l'anus.

L'intestin grêle, sur toute sa longueur, au niveau du jéjunum comme au niveau de l'iléon, était parsemé de petites tumeurs dont le volume variait de celui d'une tête d'épingle à celui d'un pois. Ces néoplasies, au nombre de quatorze, étaient disposées soit au niveau du bord libre de l'intestin, soit au niveau de son bord mésentérique. Les plus petites étaient entièrement recouvertes par la muqueuse et ne se traduisaient que par un épaississement localisé; les plus grosses faisaient saillie dans la lumière intestinale et la muqueuse était ulcérée à leur sommet. Nous avons fait l'étude histologique très attentive de ces diverses tumeurs. Elles présentaient toutes le type du carcinome diffus, elles étaient toutes formées de cellules identiques, arrondies ou polygonales, à protoplasma clair et à gros noyaux vivement colorés. Nous avons pu conclure que la lésion primitive était le cancer de l'estomac et que les greffes secondaires s'étaient faites par voie rétrograde et par l'intermédiaire du système veineux.

Les cancers du canal thoracique
(nos 1, 2, 17, 25, 29, 80).

Les cancers du canal thoracique n'ont pas souvent été signalés : nous n'en connaissons que treize cas.

Dans ces treize cancers secondaires du canal thoracique, la tumeur primitive appartenait à :

Utérus	4 fois.
Testicule	1 —
Rectum.	1 —
Capsule surrénale et rein.	1 —
Estomac	4 —
Ovaire	1 —
Pancréas	1 —

Pour notre part, nous avons fait l'autopsie de deux cent quarante malades atteints de cancer de l'estomac, de l'œsophage, de l'intestin, du

testicule, de l'ovaire, du rein, du pancréas, de l'œsophage, et nous n'avons découvert que trois cancers du canal thoracique. Nous avons publié des *études cliniques et anatomo-pathologiques*, consacrées à chacun de ces cas.

Mais, si la valeur anatomopathologique des cancers du canal thoracique est grande, s'ils présentent même un réel intérêt physiologique, il faut reconnaître que leur *histoire clinique* est encore mal connue. Survenant à une période où la cachexie du cancéreux est déjà très accentuée, l'envahissement du canal accélère peut-être la marche de la maladie, mais le plus souvent cette complication du néoplasme passe inaperçue. Aucun *signe clinique* ne permet de la diagnostiquer à coup sûr. Le *ganglion de Troisier* n'est signalé que dans cinq observations sur treize, et il peut exister malgré l'absence de tout cancer du canal thoracique. La masse des *ganglions prélombaires* s'observe dans tous les cas, mais elle peut se constater sans qu'on trouve de cancer du canal. L'*ascite lactescente* a été notée trois fois, mais dans les deux seuls cas où elle était abondante, elle résultait plutôt d'un cancer péritonéal que de l'oblitération du canal. La compression des veines spermatiques et le *varicocèle double* n'ont été notés qu'une fois. La *phlébite du membre supérieur* droit n'a été signalée que dans trois observations.

Pour rechercher le canal thoracique sur le cadavre, on procédera de la façon suivante. Au début de l'autopsie, on sectionne la clavicule gauche, aussi près que possible du moignon de l'épaule, et on pratique l'ablation de son fragment interne. Puis, on ouvre la cage thoracique ; on enlève le cœur et l'on coupe la crosse de l'aorte à sa sortie du péricarde; on résèque les poumons, mais on laisse en place la trachée. *Pour découvrir la citerne de Pecquet*, on incise le diaphragme d'avant en arrière, jusqu'à son pilier droit; on ouvre l'anneau aortique; on récline l'aorte à gauche, et, dans le mince tissu cellulaire qui reste adhérent à la colonne vertébrale, on distingue la citerne de Pecquet, qui se détache nettement sur le ligament vertébral antérieur. *Pour isoler le canal thoracique*, on incise la plèvre pariétale droite, suivant une ligne qui passe entre l'aorte thoracique et la grande veine azygos. *Pour pratiquer l'ablation du canal*, on doit faire, d'abord, l'ablation des organes du médiastin postérieur et du paquet vasculo-nerveux du cou. On sectionne l'aorte et l'œsophage au-dessous du diaphragme. On détache de la colonne vertébrale les organes du médiastin, en attirant l'aorte et l'œsophage en avant, tandis que l'on rase du tranchant d'un couteau la face antérieure des corps vertébraux. On incise, à plein couteau, au-dessus du larynx, tous les plans mous du cou jusqu'à la colonne vertébrale. On pratique une section analogue de chaque côté du larynx et de la trachée. On décolle le pharynx de la colonne vertébrale. On coupe, à droite, le paquet vasculo-nerveux ; on isole de la première côte le paquet

vasculo-nerveux, à gauche, et on le sectionne aussi près que possible de l'aisselle.

Lorsque la piéce a été ainsi enlevée, on retrouve facilement le canal thoracique à sa face postérieure, et on peut, sans peine, en achever la dissection.

Le canal thoracique peut étre envahi par le cancer, dans sa totalité ou dans une partie seulement de son étendue.

Lorsque le cancer est total, il se montre toujours sous le même aspect. La citerne de Pecquet atteint le volume du pouce ; elle présente l'apparence d'un gros cordon blanchâtre, mollasse, bosselé, dont la moindre piqûre fait sourdre une masse grumeleuse. Au-dessous de la citerne de Pecquet, on voit, sur les parties latérales de l'aorte, un ahondant réseau de lymphatiques cancérisés. Plus haut, on reconnaît le canal thoracique proprement dit; il forme un tronc de 3 millimètres et demi à 4 millimétres de diamètre, qui serpente à la face postérieure de l'aorte; sur quelques points, il se divise en trois ou quatre branches, qui restent isolées sur une hauteur de 8 à 9 centimétres, puis se réunissent à nouveau pour reconstituer un tronc possédant les dimensions du vaisseau primitif. Après avoir contourné l'artère sous-clavière, le canal arrive, enfin, à la veine sous-claviére, dont il perfore les tuniques au niveau du confluent de ce vaisseau avec la veine jugulaire interne.

Ainsi envahi dans toute son étendue, le canal présente l'aspect d'un vaisseau injecté à la paraffine. Mais le cancer ne posséde pas toujours une pareille extension ; dans l'une de nos trois observations, la dégénérescence s'arrêtait à la partie moyenne du vaisseau, sans s'élever jusqu'à la crosse de l'aorte; dans les deux autres, au contraire, l'envahissement du vaisseau était complet, depuis ses origines jusqu'à son abouchement dans la veine sous-clavière.

L'histologie pathologique démontre que ces néoplasmes sont de véritables cancers secondaires. Sur une coupe pratiquée à la partie moyenne du canal thoracique, on distingue facilement les caractéres et la topographie de la lésion. La *couche conjonctive externe* du vaisseau n'est pas envahie par le cancer, mais elle présente des dilatations vasculaires qui sont l'indice d'une inflammation chronique. La *couche musculaire* est indemne, cependant elle est traversée, de même que la couche conjonctive sous-endothéliale, par de petits canaux lymphatiques cancérisés qui représentent, en miniature, la lésion du canal thoracique lui-même, La *couche conjonctive interne*, trés épaissie, renferme parfois des amas de cellules cancéreuses disposées en noyaux arrondis ou ovalaires. La *lumière du canal* est comhlée par une masse qui se distingue en deux couches : 1° la couche périphérique, dont les éléments sont bien colorables, est formée par une série de cellules volumineuses, cubiques ou cylindriques, rangées en plusieurs assises irréguliéres sur la paroi con-

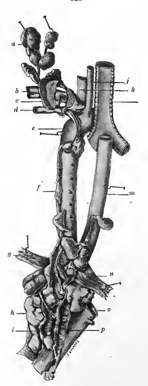


Fig. 40. — *Cancer total du canal thoracique.*

a, ganglions cervicaux; *b*, veine sous-clavière; *c*, ganglion de Troisier; *d*, artère sous-clavière; *e*, crosse de l'aorte; *f*, canal thoracique; *g*, pilier gauche du diaphragme; *h*, un des ganglions prélombaires; *i*, affluent lymphatique du canal; *j*, artère carotide primitive; *k*, veine jugulaire interne; *l*, trachée; *m*, œsophage; *n*, pilier droit du diaphragme; *o*, veine cave; *p*, citerne de Pecquet.

jonctive du canal, qui a perdu son revêtement endothélial; ces cellules néoplasiques reproduisent toujours plus ou moins nettement le type des éléments de la tumeur primitive; c'est ainsi que nous avons rencontré des cellules cubiques ou cylindriques groupées en alvéoles ou en tubes, lorsque la lésion primordiale était un cancer de l'estomac, tandis qu'un



FIG. 41. — *Cancer du canal thoracique, région moyenne.*

cancer de l'ovaire nous donna une greffe constituée par de volumineuses cellules vésiculeuses, pourvues d'un petit noyau contracté; — 2° le centre même du canal est oblitéré par des cellules cancéreuses nécrosées et par des masses fibrinoïdes. On ne remarque ni leucocyte ni graisse dans ce magma.

Les lymphatiques, qui unissent la tumeur primitive au canal

thoracique, sont toujours injectés par des cellules néoplasiques. Lorsque le canal thoracique est le siège d'un cancer, il peut, lui-même, être l'origine de nouvelles localisations lymphatiques, par l'intermédiaire des *lymphangites cancéreuses rétrogrades*. Le plus souvent, ce sont les ganglions qui sont envahis : tantôt il s'agit des ganglions du médiastin, et alors on trouve un lymphatique cancéreux qui les unit au

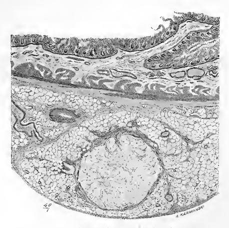


Fig. 42. — *Lymphangite cancéreuse rétrograde sous-séreuse de l'intestin.*

canal thoracique, tantôt ce sont les ganglions cervicaux et l'on voit le ganglion de Troisier entrer en connexion avec un gros tronc lymphatique dégénéré qui se jette dans le canal thoracique, au niveau de sa crosse. Dans ces deux circonstances, il faut admettre que les cellules cancéreuses ont remonté le cours de la circulation lymphatique.

Cette propagation rétrograde était des plus nettes dans un des cas que nous avons observés. La citerne de Pecquet se présentait sous l'aspect d'un cylindre plein, gros comme le petit doigt, légèrement bosselé; le canal, au-dessus de la citerne et sur une hauteur de 15 centimètres, était cancérisé. Quoique le néoplasme primitif fût une tumeur de l'ovaire, les ganglions du petit épiploon étaient largement envahis. Les lymphatiques sous-séreux de l'intestin grêle avaient subi une altération

toute spéciale : gros comme un fil de fouet, bosselés, flexueux, jaunâtres, ils rappelaient l'aspect des lymphatiques tuberculisés. Ces vaisseaux apparaissaient au bord même du mésentère et rampaient à la surface de l'intestin, sur lequel ils décrivaient de nombreuses sinuosités. Ils ne correspondaient à aucune lésion cancéreuse ou tuberculeuse de la muqueuse. Ces lésions étaient particulièrement abondantes au niveau du jéjunum, elles étaient plus rares sur l'iléon, on ne les rencontrait ni sur

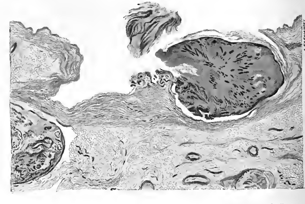


Fig. 43. — *Abouchement du canal thoracique cancéreux dans la veine sous-clavière.*

le duodénum ni sur le côlon. En quelques points de la surface séreuse de l'intestin, on trouvait des lymphatiques distendus, mais non cancérisés ; gros comme des cordes de violon, ils se dessinaient en blanc sur la surface du péritoine et présentaient des étranglements symétriques qui figuraient l'emplacement de leurs valvules.

Lorsque le canal thoracique est complètement envahi par le cancer, il ne peut plus laisser passer le courant lymphatique; et pourtant, on ne constate d'ordinaire aucune stase lymphatique. L'*ascite chyliforme* ne s'observe donc guère dans les cancers du canal thoracique : trois observations en sont seules connues.

Dans le cas que nous avons nous-même observé, à l'oblitération du canal thoracique se joignait celle des chylifères intestinaux. La circon-

lation lymphatique de l'intestin se trouvait si bien entravée, qu'en certains points on voyait à la surface du péritoine des placards jaunâtres, dus à la distension des fins capillaires lymphatiques de la sous-séreuse. Aussi, comprend-on facilement que 2 litres de liquide lactescent se fussent rassemblés dans le petit bassin. Mais l'ascite n'était-elle pas due à l'envahissement des lymphatiques intestinaux plutôt qu'à la dégénérescence du canal thoracique?

Dans les cas de Leydecker et de Kahn, l'ascite chyliforme paraît avoir été la conséquence de l'envahissement du péritoine par le cancer, et non pas le résultat de l'oblitération du canal thoracique. Aussi, peut-on dire que la lésion de ce vaisseau ne suffit pas, à elle seule, pour provoquer l'apparition d'une ascite lactescente.

Lorsque le canal thoracique est oblitéré par le cancer, il cesse de transporter les éléments du chyle, mais il peut encore charrier des *germes microbiens*. Ce fait s'observe dans les cas où la tumeur primitive est le siège de complications septiques : le canal thoracique contient alors un liquide puriforme ; l'infection se propage jusqu'à la veine sous-clavière et une *phlébite* du membre supérieur gauche se produit.

Lorsque l'abouchement du canal thoracique est le siège d'un bourgeon cancéreux, peut-on voir les cellules néoplasiques se détacher par le battage du sang et tomber dans le courant circulatoire? Cette constatation fut faite par nous : dans notre premier cas, l'embouchure du canal formait une petite saillie, haute de 6 millimètres environ, large de 4, d'aspect conique ; à son point culminant adhérait un petit caillot fibrineux. Les coupes histologiques montrèrent que le coagulum, à quelque distance de l'orifice du canal, était formé d'une masse fibrineuse riche en leucocytes et en cellules néoplasiques ; au voisinage, on voyait flotter des cellules cancéreuses très nettes, enclavées dans de petits flocons fibrineux.

Le mérycisme
(n° 11).

Cette étude générale du mérycisme comporte une série de chapitres consacrées à l'historique, à l'étiologie et aux formes de l'affection. Nous insistons d'une façon toute spéciale sur le mérycisme des dyspeptiques et des névropathes. Nous consacrons un important chapitre à l'étude symptomatologique de l'affection. Une longue discussion est réservée à la physiologie pathologique. Nous avons cru pouvoir établir à la suite de cette étude des conclusions précises. Le mérycisme, par sa séméiologie et son mécanisme physiologique, est assimilable et comparable à la

régurgitation simple. Il peut être volontaire ou involontaire; il commence souvent par être involontaire pour devenir ensuite volontaire ; il peut être impulsif. Il ne correspond pas à un type spécial de chimisme gastrique ; mais cependant les mérycoles sont souvent des dyspeptiques chez lesquels prédominent les phénomènes sensitivo-moteurs. Le mérycisme involontaire, au début, tout au moins, appartient surtout aux dyspeptiques plus ou moins entachés de névropathie; l'habitude vicieuse du mérycisme volontaire est surtout le fait des dégénérés, des aliénés, des imbéciles : il résulte d'une véritable perversion intellectuelle. Le mérycisme volontaire est souvent le résultat de l'imitation ; de là sa fréquence chez les jeunes sujets. Le mécanisme du mérycisme chez l'homme paraît être le même que le mécanisme de la rumination chez les animaux ; il n'existe aucune malformation, aucune lésion de l'estomac et du cardia qui lui correspondent et qui l'expliquent.

Parasites intestinaux
(n[os] 78, 93 et 126).

La cachexie bothriocéphalique (n° 78). — Nous avons consacré à cette question une étude d'ensemble, nous avons rapporté un cas de cette affection parasitaire et enfin l'ensemble de nos recherches a été publié dans la thèse de notre élève Ravaud (*Thèse de Paris*, 1908).

Le bothriocéphale, que l'on observe fréquemment en Suisse, en Finlande, en Livonie, ne se rencontre guère en France ; aussi, ne pense-t-on pas à ce parasite intestinal, lorsqu'il s'agit d'expliquer une cachexie à marche rapide, dont les signes rappellent, à la fois, ceux du cancer de l'estomac et ceux de l'anémie pernicieuse. De notre observation, des divers travaux publiés à l'étranger, des études de Bard, de Courmont et d'André, il est facile de dégager les caractères essentiels de l'anémie bothriocéphalique, nous voyons qu'elle se signale, constamment, par les mêmes symptômes : elle atteint, le plus souvent, un sujet né dans une région où le parasite se rencontre fréquemment, en *Russie*, où Kessler trouve, à Saint-Pétersbourg, le bothriocéphale chez 32,3 p. 100 et Zander chez 25 p. 100 des sujets bien portants, en *Livonie*, où Crüse, à Dorpat, découvre des œufs dans les selles de 6 p. 100 des habitants, en *Finlande*, où Runeberg a observé de nombreux cas d'anémie bothriocéphalique. Le malade, qui, depuis longtemps, se nourrissait de poissons infectés par les embryons de l'helminthe, constate, depuis plusieurs années, des scolex dans ses garde-robes. Il supporte pourtant bien son parasite et il ne souffre que de deux ordres de symptômes, des troubles *intestinaux* et d'une *anémie modérée*, dont les manifestations sont parfois si peu marquées qu'elles peuvent passer inaperçues.

Les signes intestinaux consistent le plus souvent en violentes douleurs qui simulent les coliques intestinales, et précèdent quelquefois l'expulsion de fragments du tænia; aux douleurs peut se joindre, d'ailleurs, une diarrhée continue ou intermittente.

La cachexie bothriocéphalique peut éclater brusquement au milieu de ces troubles digestifs : la maladie se constitue, avec tout son tableau symptomatique, en deux semaines (Vlaiev), en trente jours (Courmont et André), en trois mois (Bard), en six mois (Vlaiev). Mais, parfois, le

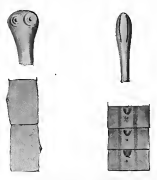


Fig. 44. — *A gauche, tête et anneaux de* tænia saginata; *à droite, tête et anneaux de* bothriocéphale.

malade, depuis deux ou trois ans déjà, éprouve une faiblesse générale, des céphalées, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, avant que cette anémie légère ne se transforme en anémie grave.

A sa période d'état, l'intoxication bothriocéphalique se caractérise par une *cachexie*, qui simule la cachexie cancéreuse, par des *symptômes gastro-intestinaux*, qui souvent égarent le diagnostic, par une *anémie à marche rapide*, qui en impose pour une anémie pernicieuse essentielle. Le teint du malade est d'un blanc d'ivoire, ses muqueuses sont décolorées. On découvre des souffles anémiques à la région précordiale et dans les vaisseaux du cou. Il existe souvent des hémorragies rétiniennes. En quelques mois, parfois en quelques semaines, le malade subit un *amaigrissement* considérable (atteignant jusqu'à 23 kilogrammes) ; il s'affaiblit, il devient incapable de tout travail. Dans plus de la moitié des

cas, on note un léger œdème malléolaire. En même temps les troubles dyspeptiques s'aggravent : l'anorexie est constante ; on observe fréquemment des nausées et des vomissements, qui aboutissent, parfois, à l'intolérance gastrique. Le malade se plaint d'éprouver une sensation pénible à l'épigastre. Il a une diarrhée permanente ou intermittente ; plus rarement, il est constipé.

L'anémie peut atteindre une extrême intensité. Schaumann, sur trente-huit cas de cachexie botriocéphalique, en trouve dix, où le nombre des globules rouges est compris entre 2.000.000 et 1.500.000, dix-sept où il s'abaisse de 1.500.000 à 1.000.000, onze où il est inférieur à 1.000.000. L'un des malades de Bard avait 1.100.000 globules rouges, et l'autre 1.900.000 ; le malade de J. Courmont en possédait 1.305.000 ; — dans les cas extrêmes, le nombre des globules rouges peut tomber au-dessous de 400.000 (Kissel).

L'appauvrissement du sang en hémoglobine est très notable ; mais la richesse globulaire, rarement diminuée, n'est jamais très fortement accrue : on ne cite pas un seul cas où elle se soit élevée jusqu'à 1,50. Chez l'un de ces malades, Bard note 30 p. 100 d'hémoglobine et une valeur globulaire de 1,38 ; chez l'autre, 18 p. 100 d'hémoglobine avec une valeur globulaire de 0,75. Dans les trente-huit cas de Schaumann, la valeur globulaire était :

25 fois $\leqslant 1,09$,
9 fois $\leqslant 1,23$,
2 fois $\geqslant 1,30$.

Dehio observe une valeur globulaire moyenne de 1,20.

Les globules blancs ont été moins soigneusement étudiés dans l'anémie bothriocéphalique. Schaumann admet que le nombre des globules blancs, le plus souvent diminué, peut, dans des cas très rares, être augmenté. Le chiffre le plus bas, qui ait été observé, est de 1.800 (Bard) ; la moyenne paraît osciller entre 2.000 et 5.000. La proportion des diverses espèces de leucocytes n'a pas été souvent notée. Dans un cas de Bard, comme dans le nôtre, la mononucléose était très marquée et atteignait même jusqu'à 79,5 p. 100 ; dans les deux cas de Strauss et Rohnstein, on observait une proportion de 36,5 et de 60 mononucléaires p. 100 ; dans l'observateur de Courmont, la mononucléose oscilla entre 57 et 79 p. 100.

La morphologie des globules rouges fournit d'importantes indications. Les globules sont rarement très déformés, mais les variations de leur volume sont très accentuées : les microcytes sont nombreux, tandis que, d'après Schaumann, les macrocytes seraient rares. Quant aux globules rouges nucléés, normoblastes ou mégaloblastes, nous ne

les avons pas rencontrés dans le sang de notre malade, mais la plupart des auteurs ont signalé leur présence ; quelquefois, des myélocytes se joignent à eux, et démontrent nettement la participation de la moelle osseuse dans les réactions hématologiques du malade.

Notons, enfin, que jamais à la période d'état de la maladie, on n'a signalé l'augmentation du nombre des éosinophiles.

On voit que bien des nuances distinguent cette formule hématologique de celle de l'anémie pernicieuse. Si l'on examine avec soin le sang des malades atteints d'anémie bothriocéphalique, si l'on tient compte de l'évolution de la maladie, si l'on remarque leur cachexie

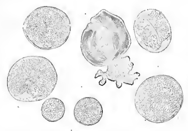


Fig. 45. — *Œufs de bothriocéphale. Dissociation dans la glycérine des selles du malade et fixation à l'acide osmique.* ((Dimensions réelles 70 μ.)

spéciale, si on étudie avec soin leurs symptômes gastro-intestinaux, on évitera de confondre la cachexie bothriocéphalique avec l'anémie pernicieuse essentielle. On peut même dire qu'il suffira de penser seulement à la possiblité d'une intoxication bothriocéphalique pour qu'il devienne impossible de méconnaître l'origine de la maladie. Les œufs du tænia se retrouvent toujours, en effet, dans les selles tant que le parasite n'a pas été expulsé ; leur nombre est tel que leur recherche est très aisée ; leur aspect est si caractéristique qu'on ne peut se méprendre sur leur nature. Si le malade, d'autre part, vient à rendre des fragments du ver, l'examen de ceux-ci fixera définitivement le diagnostic.

Mais, s'il est facile de penser à l'anémie bothriocéphalique dans certaines contrées, telles que la Russie et la Finlande, il est plus difficile de l'invoquer en France. Pourtant, le malade, dont Courmont a publié l'observation, n'avait jamais quitté les départements du Rhône

et de la Drôme, et notre malade ne s'était pas éloigné des bords du lac du Bourget. Il faut donc admettre qu'il existe en France des régions où le bothriocéphale est loin d'être un parasite exceptionnel ; nous avons même pu savoir que, dans l'espace de cinq ans, quatre cas d'anémie bothriocéphalique avaient été constatés dans le village où avait habité notre malade. Enfin, on ne devra pas oublier que le parasite est très fréquent dans la Suisse française, où s'étaient contaminés les deux malades de Bard. Peut-être même, la maladie pourrait-elle se propager à de longues distances par l'exportation des poissons infectés. C'est pour cette raison qu'il faudra rechercher méthodiquement les œufs du parasite dans les garde-robes de tous les malades atteints d'anémie pernicieuse.

Le pronostic de l'anémie bothriocéphalique doit être considéré comme bénin. Dans la plupart des cas, l'expulsion du parasite suffit pour amener la guérison. Pourtant Fédoroff cite six observations qui se sont terminées par la mort : quels sont donc les symptômes qui peuvent guider le pronostic ?

Pour notre part, nous pensons qu'on doit tenir le plus grand compte de l'existence des troubles gastriques et des signes de cachexie : l'accentuation de ces symptômes entraîne toujours un pronostic défavorable ; avec Bard, nous attacherons aussi une grande importance à la numération des leucocytes. Nous croyons que leur multiplication absolue comporte un pronostic défavorable ; les observations de Vlaiev, celles de Kettscher et de Kissel le démontrent. Peut-être même de nouvelles recherches prouveront-elles que le pronostic doit être regardé comme plus sombre chaque fois que la moelle osseuse entre en réaction. Mais, il est encore un autre élément de pronostic plus certain (Bard) : c'est l'influence de l'expulsion du parasite sur la restauration de la formule hématologique. Dans les cas mortels, tels que ceux publiés par Bard, par Vlaiev et par Kettscher, les lésions hématologiques s'accentuèrent, encore, après le rejet des bothriocéphales, et le malade succomba malgré le traitement anthelminthique.

Si le rétablissement du malade doit se produire, au contraire, le sujet récupère rapidement son poids et ses lésions sanguines se réparent. La reprise du poids se fait en quelques jours. Un des malades de Bard est débarrassé de son parasite le 3 février : le 7, il a déjà engraissé de 1.100 grammes, le 10 de 1.600, le 15 de 2.800, le 20 de 4 kil. 500 ; deux malades de Vlaiev engraissent, l'un de 6 kilogrammes en dix-neuf jours, l'autre, de 4 kilogrammes en neuf jours ; une malade de Schaumann engraisse de 10 kilogrammes en cinq semaines, une autre de 8 kilogrammes en quinze jours.

La reconstitution du sang ne se fait pas moins promptement : en quarante-deux jours (Vlaiev), en quarante-huit jours, en cinquante-

six jours (Schaumann), le sang peut retrouver son nombre normal de globules rouges ; la valeur globulaire revient à son taux habituel par une progression régulière qui commence dès l'expulsion du parasite.

La restauration de la formule leucocytaire a été bien étudiée par Courmont : elle n'est pas moins rapide ni moins nette ; elle est précédée d'une poussée éosinophilique.

Ankylostomiase (nos 93 et 126). — L'ankylostomiase est trés fréquente parmi les Européens ayant séjourné au Congo français. Dans tous les cas que nous avons examinés, l'ankylostomiase était restée latente, la maladie n'était caractérisée que par la pâleur des muqueuses et des téguments, et par les modifications de la composition du sang des malades. La pénétration des larves paraissait surtout s'être faite par la voie extérieure : tous nos malades avaient marché nu-pieds dans la boue des marais.

Le traitement de l'ankylostomiase, même lorsque l'anémie est très peu accentuée, ne nous paraît jamais pouvoir être négligé ; l'infection par l'ankylostome nous semble, en effet, aggraver le pronostic du paludisme et en maintenir les accidents.

Quoique les larves d'ankylostome ne puissent se développer que dans des conditions bien spéciales, il n'est pas sans intérêt de savoir que les Européens qui reviennent du Congo peuvent répandre sur leur passage des œufs d'ankylostome qui pourront parfois rencontrer des conditions favorables à leur développement.

Il reste à établir quelles sont les règles d'hygiène qui permettront de limiter l'extension de l'ankylostomiase parmi les Européens qui résident au Congo français.

Dans une note présentée à la British medical Association (Sheffield, 1908), nous avons étudié en détail les résultats des différents *traitements* de l'ankylostomiase. Aprés avoir souvent fait usage du thymol, nous donnons actuellement la préférence à l'extrait éthéré de fougère mâle, administré à plusieurs reprises suivant la méthode de M. Dieulafoy.

Les formes de la tuberculose primitive du cæcum (nos 47 et 50).

La tuberculose primitive du cæcum se montre en général sous un aspect spécial qui a fait donner à la lésion, par M. le professeur Dieulafoy, le nom de *Tuberculome hypertrophique du cæcum*. Cette forme est caractérisée au point de vue anatomique par l'épaississement du tissu adipeux péri-cæcal et par l'hypertrophie des parois mémes du cæcum, muqueuse, sous-muqueuse et musculaire qui sont largement infiltrées

par des tubercules. A côté de cette forme classique, nous avons décrit une *deuxième forme* de tuberculose primitive du cæcum où l'hypertrophie moins accentuée était surtout constituée aux dépens de la couche sous-muqueuse. Le cæcum forme une masse dure et résistante, mais ne constitue pas une volumineuse tumeur. La masse cæcale avec son tissu adipeux et ses ganglions n'excède pas un diamétre de 4 centimètres et demi. Le fond du cæcum bombe à peine, et l'organe dans son ensemble est plutôt rétracté que distendu. L'appendice est englobé dans des adhérences, qui enserrent aussi de petits ganglions caséeux. L'ouverture de l'organe permet de constater l'intégrité presque absolue de la muqueuse intestinale, qui n'est ulcérée que sur un très faible espace au niveau du fond du cæcum. La coupe montre, à l'œil nu, un épaississement notable de la muqueuse, un épaississement très considérable de la sous-muqueuse, une légère hypertrophie de la musculaire, mais peu de modification de la couche graisseuse péri-cæcale. L'épaisseur de l'intestin au niveau du fond du cæcum est de 2 centimètres, et la lumière intestinale est presque effacée. Les coupes histologiques prouvent que la muqueuse, si ce n'est au niveau de l'ulcération, n'est pas envahie par la tuberculose; mais elle est épaissie; ses glandes larges et flexueuses, plongent dans un chorion abondamment infiltré par les leucocytes : parmi ceux-ci, prédominent les éosinophiles. La sous-muqueuse d'une épaisseur de dix millimètres est très dense, semée elle aussi de leucocytes, mais surtout d'éosinophiles. C'est à son niveau et au voisinage de la musculaire que se montrent les tubercules sous la forme de follicules isolés de la grosseur d'une tête d'épingle, remarquables par leur aspect finement réticulé, par leurs volumineuses cellules géantes et l'infiltration d'éosinophiles qui les entourent. La couche musculaire, légèrement hypertrophiée, renferme quelques tubercules et de gros lymphatiques gorgés d'éosinophiles. La couche sous-séreuse, trés modérément hypertrophiée, contient quelques rares tubercules.

Dans un *troisième type*, on peut observer une tuberculose primitive du cæcum, mais non à proprement parler un tuberculome hypertrophique, car la tumeur, cliniquement constatée, est formée par les ganglions : il ne s'agit pas d'une tuberculose sous-muqueuse, mais d'une lésion localisée dans l'épaisseur même de la muqueuse. L'appendice est enfin le siége d'une tuberculose très étendue. La tumeur forme une masse à peu près grosse comme le poing, mais sa dissection fait reconnaître que la partie principale en est formée par de nombreux ganglions situés dans l'angle iléo-cæcal; intimement adhérents à la paroi cæcale, ils forment une masse haute de 5 centimètres, large de 3, dure et mamelonnée. Ils sont le siège d'une évolution caséeuse très accentuée. Il n'existe pas de lipome péri-cæcal, le péritoine viscéral est richement vascularisé et légèrement épaissi. L'épaisseur du cæcum ne dépasse pas

12 à 14 millimètres, l'organe est rétracté et sa lumière est fort étroite. La muqueuse est rouge, tuméfiée, sillonnée de plis et hérissée d'innombrables saillies papillomateuses, qui atteignent jusqu'à 4 millimètres de longueur. Au niveau du fond du cæcum la muqueuse est ulcérée sur une surface large de 5 centimètres et longue de 2. Les bords de cette ulcération sont décollés, le fond en est tomenteux et rougeâtre.

Les coupes de l'appendice montrent que l'organe est le siège d'une tuberculose ulcéreuse typique. L'ulcération du cæcum elle-même ne présente aucun caractère spécial, c'est une ulcération tuberculeuse banale, mais dans les régions voisines l'aspect est plus intéressant. La muqueuse a conservé son épithélium normal; mais les glandes sont largement espacées, allongées, très dilatées et parfois kystiques; de place en place s'élèvent sur la muqueuse des saillies papillomateuses très riches en éléments glandulaires. Dans l'intervalle des glandes la muqueuse est formée d'un tissu largement infiltré de leucocytes et semé de quelques petits tubercules pourvus de cellules géantes. Quelques-uns de ces tubercules viennent affleurer la couche sous-épithéliale de la muqueuse. Mais les lésions tuberculeuses sont surtout intenses au niveau des follicules clos et la tuberculose peut être considérée comme principalement localisée dans les éléments lymphoïdes de la muqueuse. La sous-muqueuse, la musculaire, ne sont pas notablement altérées, mais on y trouve des lymphatiques gorgés de leucocytes. La couche sous-séreuse offre quelques lympathiques tuberculisés.

Les lésions sont donc surtout accentuées dans la muqueuse elle-même et la sous-muqueuse est relativement indemne; la localisation principale s'est faite dans les follicules clos et sur le système lymphatique; c'est là un caractère qui permet d'opposer cette tuberculose primitive du cæcum au tuberculome hypertrophique; c'est un mode d'évolution qui explique l'envahissement précoce et considérable des ganglions iléocæcaux.

CHAPITRE VI

AFFECTIONS CUTANÉES

Présence du Spirochæte pallida dans le sang des syphilitiques (n° 90).

Les recherches cliniques ont démontré depuis de longues années la virulence du sang des sujets atteints de syphilis secondaire. Depuis la découverte du spirochæte pallida, ces faits ont été confirmés par l'expérimentation. La recherche directe du spirochæte dans le sang circulant a donné pourtant des résultats contradictoires, aussi avons-nous essayé d'appliquer à cette étude la méthode de l'hydrohémolyse.

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé une quantité de 10 centimètres cubes de sang prélevé dans une veine du pli du coude. Cette dose était immédiatement traitée par *l'hydrohémolyse* : on la répartissait entre deux flacons contenant chacun 100 grammes d'eau distillée stérile; puis le mélange était centrifugé et le culot de centrifugation étalé sur lames. Ces lames étaient fixées, après dessiccation, par l'alcool-éther.

Dans notre première série d'expériences, portant sur des malades, atteints de syphilis secondaire non traitée, nous avons coloré les lames par le mélange de Giemsa ou le bleu de Marino. Dans quelques observations, nous avons rencontré de très rares figures spiralées très courtes. Il nous a semblé impossible de nous prononcer sur la nature exacte de ces figures, bien que plusieurs observateurs aient cru pouvoir identifier des aspects analogues avec le spirochæte pallida.

Nous croyons pouvoir dire que ces insuccès étaient dus à une technique défectueuse. Le sang hémolysé n'était centrifugé qu'aprés un temps assez long. Dans ces conditions, les spirilles pouvaient s'altérer, et, la centrifugation se faisant mal, nous n'obtenions que des frottis trop épais, difficilement colorables.

Aussi, dans une deuxième série de recherches, avons-nous modifié notre tehnique : dès que l'hémolyse s'est produite, le liquide est réparti

dans les tubes et centrifugé pendant un quart d'heure. L'étalement sur lames est fait en une couche aussi mince que possible ; on hâte la dessiccation par un séjour de quelques minutes à l'étuve à 37 degrés et on fixe aussitôt par l'alcool-éther. Malgré toutes ces précautions, l'étalement sur lames forme une couche albumineuse homogène d'une épaisseur appréciable. Aussi, avons-nous pensé qu'il fallait traiter les frottis comme des coupes histologiques et faire usage d'un mordant. La méthode à l'argent, employée selon la technique de Van Ermengen, nous a donné de bons résultats.

Les lames sont immergées pendant vingt-quatre heures dans une solution à 0,3 p. 100 de nitrate d'argent; puis, aprés lavage soigneux à l'eau distillée, elles sont traitées, pendant un quart d'heure, par la solution d'acide gallique et d'acétate de sodium. Après un nouveau lavage, elles sont, encore une fois, portées dans la solution de nitrate d'argent, où on les laisse jusqu'à ce qu'elles aient acquis une teinte jaune foncé.

La méthode de coloration à l'alun de fer de Heidenhain est également excellente. Les lames sont placées, pendant vingt-quatre heures, dans nne solution d'alun de fer à 1 p. 100; elles sont lavées à l'eau distillée puis immergées, pendant un quart d'heure, dans la solution alcoolique saturée d'hématoxyline. Elles sont de nouveau lavées à l'eau distillée ou, si la coloration est trop forte, différenciées légèrement par la solution d'alun. Il y a toujours avantage à éclaircir les lames à la bergamote, au xylol et à les monter à l'huile de cèdre.

Dans la technique à l'argent, les leucocytes sont jaune pâle, les spirochætes, colorés en noir sont aisément reconnaissables; mais ce très bon procédé donne facilement des précipités. L'alun de fer colore le noyau des leucocytes en noir, leur protoplasme en gris foncé, les spirilles en gris pâle. Aucune de ces deux méthodes n'est parfaite : elles exigent des examens trés minutieux et un œil exercé; mais elles donnent des résultats suffisants pour ne laisser aucun doute sur l'interprétation des figures.

Pour éviter toute erreur, nous n'avons tenu compte que des lames sur lesquelles on pouvait mensurer le spirochæte et compter ses tours de spire; nous avons négligé tout organisme situé au voisinage d'un précipité; nous avons attaché une grande importance aux figures tout à fait isolées.

C'est seulement dans nos trois derniéres expériences que nous avons été suffisamment rompus à cette technique pour reconnaître avec certitude les spirochætes sur nos lames. Ils se sont présentés sous forme de spirilles très fins et très pâles de longueur uniforme, formant 6 à 8 tours de spires serrés et réguliers.

Les spirochætes nous ont toujours paru très clairsemés sur les lames;

il a toujours fallu parcourir de nombreux champs microscopiques avant d'en rencontrer un.

Il nous paraît donc actuellement certain que le sang des syphilitiques secondaires *non traités* contient le spirochæte de Schaudinn.

Recherches microbiologiques et expérimentales sur le Pian
(n°s 119 et 131).

Le malade qui nous a fourni le virus pianique revenait du Congo français : nous avons rapporté en détail son *histoire clinique*. Sur les frottis préparés avec la sérosité que l'on recueillait de la surface des lésions du malade nous avons pu constamment déceler le *Spirochæta pertenuis* de Castellani. Sur les frottis colorés par le liquide de Giemsa, nous avons, comme Prowazek, remarqué qu'il existait quelques différences entre le *Spirochæta pertenuis* et le *Treponema pallidum*. Le premier de ces organismes, en effet, paraît plus mince, présente des tours de spires moins régulièrement disposés et offre, enfin, souvent des extrémités contournées en boucle. Par contre, le *Spirochæta pertenuis* et le *Treponema pallidum* offrent sensiblement le même aspect lorsqu'on les étudie à l'état vivant, en faisant usage de l'ultra-microscope, lorsqu'on colore les frottis par la méthode de Löffler, et lorsqu'on imprègne les coupes histologiques par le nitrate d'argent.

Nous avons pu, avec la collaboration de M. Levaditi, poursuivre à l'Institut Pasteur l'étude expérimentale de ce cas de Pian : deux chimpanzés ont été inoculés, chez tous deux nous avons obtenu des lésions pianiques; le même résultat a été obtenu chez un macaque cynomolgus.

Constatations bactériologiques. — *a*) A l'état frais et à l'*ultramicroscope*, seul, le virus du chimpanzé n° 2 a été examiné. Les spirochætes nous ont semblé plus gros et pourvus d'ondulations plus lâches que le *Treponema pallidum*; peut-être pourrait-on fonder une distinction sur la réfringence de l'organisme et la largeur de ses ondulations. Les spirochætes du Pian sont animés de mouvements latéraux en coup de fouet, mais ne présentent que de faibles mouvements de propulsion.

b) Sur les *préparations colorées* par la méthode de Giemsa, nous avons pu étudier à deux reprises le virus humain et le virus du chimpanzé. Les ondulations du *Spirochæta pertenuis* nous ont semblé plus irrégulières que celles du *Treponema pallidum*; de plus, l'extrémité du *Spirochæta pertenuis* se dispose plus souvent en boucle que celle du *Treponema*, mais la coloration de deux parasites est la même. Toutes ces différences disparaissent, d'ailleurs, si l'on colore les préparations par le procédé de Löffler.

Constatations histologiques. — Nous avons pratiqué l'examen histolo-

gique des lésions du chimpanzé et du macaque. C'est dans les premières seules que nous avons pu révéler des spirochètes par l'imprégnation argentique.

a) *Lésions histologiques.* — *L'ulcération* est recouverte d'une croûte très épaisse, formée d'un réseau fibrineux très dense où s'enclavent de nombreux polynucléaires, pour la plupart altérés. Au-dessous de la croûte, au niveau des points où l'ulcération n'a pas détruit la totalité de l'épiderme, on remarque une prolifération très marquée de la couche de Malpighi. La même hypertrophie se montre plus accentuée encore, à la *périphérie de la lésion* : dans ces points, le derme a proliféré, en formant de longues papilles entre lesquelles s'enfoncent des coulées d'épiderme, mais on ne voit jamais se constituer un véritable papillome.

Au *centre du chancre pianique et dans sa profondeur*, on constate :

1° Une *infiltration* très intense du derme : cette infiltration, qui ne possède pas une distribution périvasculaire, est en grande partie formée de mononucléaires et de plasmazellen, mais elle n'est pas, comme celle que l'on observe dans le syphilome primaire, presque exclusivement due à ces éléments : on voit, en effet, se mêler à eux un grand nombre de polynucléaires, qui pénètrent dans la profondeur de la lésion et forment, à longue distance, des traînées qui dissocient les fibres musculaires et constituent de petits *abcès miliaires* : ces petits abcès se retrouvent encore à la surface de la lésion et dans l'épaisseur de l'épiderme, surtout au voisinage de sa couche génératrice. Comme Shüffner l'avait vu sur des lésions humaines, ces petits abcès se développent dans des vacuoles formées par une véritable fonte des éléments épithéliaux ;

2° Une intégrité relative des vaisseaux : ceux-ci ne paraissent pas profondément altérés, comme ils le sont dans la syphilis; ils ne subissent, en général, qu'une dilatation assez notable, manifeste surtout au niveau des fins capillaires. Ajoutons que, dans un de nos cas, nous avons pu constater dans la profondeur du derme de véritables *cellules géantes*, groupées par deux ou trois, au milieu des amas leucocytaires : aucun bacille de Koch ne put être coloré à ce niveau.

En résumé, quelques caractères très nets différencient l'aspect du chancre pianique de celui du chancre syphilitique. Le chancre pianique est surmonté d'une croûte beaucoup plus épaisse, et il forme une ulcération plus profonde, pour ainsi dire térébrante. Au voisinage de l'ulcération, se produit un allongement des papilles dermiques qui ne se rencontre jamais à un degré aussi marqué dans les lésions syphilitiques. Insistons, enfin, sur l'absence ou l'atténuation des altérations vasculaires et sur l'*afflux considérable des polynucléaires à la superficie et dans la profondeur de la lésion.*

b) *Distribution des spirochætes dans les coupes.* — C'est seulement sur les coupes provenant des lésions du chimpanzé, traitées par la méthode à l'argent, que nous avons trouvé des spirochætes. *a)* A la *surface de la lésion*, ils se groupent en amas sous la croûte, et se montrent en extrême abondance dans l'exsudat qui la sépare de l'épithélium ulcéré. *Dans le derme*, on ne trouve pas les spirochètes réunis autour des vaisseaux, comme la syphilis, mais on les décèle facilement dans les nodules formés de polynucléaires, même à une très grande distance de la superficie de la lésion. Nous n'avons jamais vu de spirochætes libres dans la lumière des vaisseaux. *b) Sur les coupes, les spirochætes du Pian ne présentent aucun caractère qui permette de le différencier du Treponema pallidum.* Ajoutons que nous n'avons pu déceler le *Spirochæta pertenuis* ni dans les ganglions, ni dans aucun autre organe de nos animaux.

Syphilis et Pian. — D'après les rcherches de Neisser, Baermann et Halberstädter, de Halberstädter et de Castellani, une première inoculation de Pian confère au singe une immunité plus ou moins définitive et il n'y a pas d'immunité croisée entre la syphilis et le Pian. En effet, les singes qui ont contracté le Pian ne sont pas devenus réfractaires au virus syphilitique, et d'autre part, les animaux syphilitiques peuvent encore être contaminés par le virus pianique.

Nous avons répété ces recherches; mais le matériel dont nous disposions ne nous a permis d'aborder que l'un des côtés de la question, à savoir si les singes porteurs de syphilis depuis un temps plus ou moins long avaient acquis l'immunité à l'égard du Pian. Nous n'avons expérimenté que sur des singes inférieurs et nous avons choisi des animaux dont le chancre était apparu depuis plus de quinze jours et depuis près de quatre mois avant l'inoculation du Pian. Quelques-uns de ces animaux sont restés en observation pendant plus de trois mois.

Contrairement aux auteurs que nous avons cités, *il nous a été impossible de transmettre le Pian aux singes syphilitiques.* Il paraît en résulter que, du moins dans un assez grand nombre de cas, la syphilis confère aux singes une immunité assez durable contre le Pian. Peut-être pourrait-on nous objecter que, parmi les singes inférieurs, il en est qui possèdent une immunité naturelle contre le *Spirochæta pertenuis.* Sur un de nos singes, Bonnet chinois n° 73, en effet, l'inoculation du virus pianique a donné un résultat négatif. Cependant, on doit reconnaître que nous avons étudié l'immunité croisée sur un nombre assez considérable de singes inférieurs; il est donc bien difficile d'admettre que tous ces animaux possédaient une immunité naturelle contre le Pian. D'ailleurs, une lecture attentive des observations de Neisser, Baermann et Halberstädter, de Halberstädter et de Castellani montre que les cas démonstratifs d'immunité croisée sont rares. C'est ainsi que

dans la deuxième observation de Neisser, Baermann et Halberstädter le virus pianique a été inoculé quinze jours aprés celui de la syphilis, en pleine incubation syphilitique. Or, on sait que l'immunité syphilitique ne débute qu'un certain temps aprés l'apparition du chancre : dans ce cas, le Pian avait donc été inoculé avant que l'immunité contre la syphilis ne fût acquise. Les mémes objections peuvent être adressées aux deux observations publiées par Halberstädter : dans l'une, le Pian fut inoculé six jours après l'apparition du chancre syphilitique, c'est-à-dire avant que l'immunité syphilitique ne fût compléte; dans l'autre, un macaque fut inoculé avec le Pian, huit mois et demi après l'apparition du syphilome primaire, et peut-être, à cette date si reculée, l'immunité syphilitique était-elle déjà sensiblement atténuée. Nous pensons donc que, faites sur des singes qui ont reçu le virus pianique à un moment où leur immunité syphilitique était certainement active, nos expériences restent démonstratives et prouvent qu'au moins dans un certain nombre de cas, la syphilis donne l'immunité contre le Pian. Inversement, le Pian confère-t-il l'immunité contre la syphilis? Nous admettons que la question a été nettement résolue par Nisser, Baermann et Halberstädter, par Halberstädter et par Castellani : les *animaux guéris du Pian sont encore susceptibles de contracter la syphilis.*

L'étude microbiologique des frottis et des coupes montre toute l'importance du rôle étiologique que joue le *Spirochæta pertenuis* de Castellani. Ces recherches prouvent encore que s'il existe des différences appréciables et incontestables entre l'agent pathogène du Pian et celui de la syphilis, de même qu'entre le chancre pianique et le chancre syphilitique, ces nuances ne sont pas assez tranchées pour que l'on puisse considérer les deux maladies comme absolument dissemblables. Il y a entre la syphilis et le Pian une réelle affinité qui trouve son explication dans l'étroite parenté qui réunit le *Treponema pallidum* au *Spirochæta pertenuis*. Pour mieux préciser les idées, nous dirons que le Pian se présente comme une variété atténuée de la syphilis et qu'il serait, vis-à-vis d'elle, suivant l'expression de Shüffner, « comme le paludisme tierce vis-à-vis de la fièvre paludéenne pernicieuse ». Si l'on se rappelle que les singes inoculés avec du Pian, n'acquièrent pas une immunité contre la syphilis, et si l'on admet, comme le montrent nos expériences, que les singes syphilitiques résistent à l'inoculation du Pian, on conviendra qu'il y a lieu, tout en admettant la parenté des deux virus, de considérer que le virus pianique possède une activité moins accentuée que celui de la syphilis.

Les exanthèmes de la maladie du sommeil (n° 95).

La valeur des exanthèmes, dans les trypanosomiases de l'homme, est encore assez discutée. Nombre d'auteurs sont tentés de voir une simple coïncidence entre leur apparition et l'existence de trypanosomes dans le sang. Nous apportons ici un fait qui nous semble démontrer assez nettement qu'il existe une relation véritable entre certains érythèmes circinés et la trypanosomiase.

Le sujet, que nous avons examiné, était un blanc qui avait séjourné quatre ans dans la région du haut Congo : il présentait un syndrome trypanosomiasique typique, auquel étaient venus se joindre, depuis deux mois, des exanthèmes qui correspondaient à deux types principaux :

a) Une *éruption vésiculo-papuleuse* (type Broden, Dupont, Martin). Cette éruption était localisée aux bras et à la base du thorax. Elle était constituée par de petites papules légèrement saillantes, d'une coloration jambonnée ; ultérieurement, on voyait se développer à leur niveau de petites vésicules, à contenu plus ou moins translucide. Ces éléments papulo-vésiculeux laissaient, à leur suite, des taches brunâtres, dont le centre étaitlégérement déprimé et gaufré. Cette éruption, trés prurigineuse, rappelait certaines éruptions de gale, mais il nous fut facile de reconnaître qu'elle ne présentait aucune relation avec cette maladie parasitaire.

b) Plus caractéristique fut *un érythème circiné* (type Forde, Manson, Gunther) qui apparut sous nos yeux. Cette éruption était localisée au moignon de l'épaule, aux hypocondres, à l'épigastre, à la région sous-axillaire, à la région lombaire. Quelques éléments se voyaient encore à la région interscapulaire et aux bras. L'éruption était caractérisée par des anneaux, assez régulièrement arrondis ou ovalaires, légéréments saillants, et colorés en un rose violacé. Ces anneaux, d'une largeur de 4 à 12 millimétres, circonscrivent des espaces tégumentaires dont le diamétre varie de 2 à 12 centimètres. La peau, à ce niveau, est normale, légèrement rosée, ou verdâtre et un peu ecchymotique. Parfois les cercles érythémateux sont confluents, de maniére à constituer de trés larges placards polycycliques. Quelquefois le placard érythémateux peut figurer deux anneaux concentriques plus ou moins nets. Au moment de leur apparition, les éléments forment des placards érythémateux dont l'aspect est nettement urticarien, mais ils ne sont jamais le siège d'aucun prurit. Bientôt on voit leur centre se décolorer et se déprimer : l'anneau est alors constitué. Il n'est

pourtant pas possible d'affirmer que tous les placards d'érythème circiné subissent cette évolution. Les placards apparaissent par poussées simultanées, comportant de douze à quatorze éléments ; la topographie, les dimensions, la durée de chacun de ces éléments sont variables. L'évolution de chacun d'eux se fait en dix à quinze jours. Quelques éléments peuvent laisser à leur suite un anneau pigmenté, qui, d'ailleurs, ne tarde pas à s'effacer à son tour. Signalons encore trois faits intéressants : le malade est atteint de dermographie très nette, et cette dermographie est encore plus marquée au niveau des placards circinés ; les éléments, peu accentués au moment où l'on fait découvrir le malade, deviennent très apparents quelques minutes plus tard ; les points où de nombreuses poussées d'érythème se sont succédé à bref intervalle, peuvent devenir le siège de fines varicosités superficielles, d'apparence næviforme.

Pour essayer d'établir la valeur de ces éléments érythémateux, nous avons pratiqué à leur niveau des scarifications très superficielles; *nous avons ainsi pu faire des frottis dans lesquels nous avons trouvé des trypanosomes très nets et assez nombreux.* Ce point est d'autant plus intéressant que l'examen simultané ou antérieur de plus de trente lames de sang, recueilli au doigt, ne nous avait encore permis de découvrir aucun trypanosome. Seul l'examen du liquide retiré par ponction des ganglions cervicaux nous en avait montré quelques-uns.

Cette observation nous a paru comporter quelques déductions assez intéressantes. Tout d'abord, elle nous semble permettre de rattacher directement ces érythèmes circinés à l'infection par le trypanosome.

En second lieu, chaque fois que l'on aura l'occasion d'observer un érythème circiné du type décrit plus haut chez un blanc, ayant séjourné dans les régions infectées par le trypanosome, il y aura lieu de rechercher cet organisme dans le sang de la circulation générale et surtout dans celui que l'on obtiendra par scarification des éléments.

En troisième lieu, la constatation des parasites dans les capillaires les plus superficiels de la peau a, peut-être, quelque intérêt en ce qui concerne la transmission de la maladie d'homme à homme par l'intermédiaire des piqûres d'insecte.

Les œdèmes en plaque de la Filariose
(n° 140).

Sous le nom de *Calabar Swellings*, Thompstone a décrit des œdèmes d'une allure toute spéciale, qui s'observent dans différentes régions de l'Afrique occidentale, depuis la Nigérie du Sud jusqu'au Benguatella, ainsi que dans l'Afrique centrale et le bassin du Haut-Congo. Ce sont

ces œdèmes que nous désignerons seus le terme d'*œdèmes éosinophiliques en plaque*.

L'œdème éosinophilique siège le plus souvent au niveau des membres supérieurs : nous l'avons, en général, observé au poignet, à la face dorsale de la main, à l'éminence thénar. Plus raremsnt, la tuméfaction apparaît à la face (région malaire ou parotidienne) ou à la jambe (bord antérieur du tibia). Dans les cas les plus ordinaires, c'est au niveau de la gaine du muscle long abducteur du pouce que débute l'œdème. Il forme d'abord un relief longitudinal largs de 1 cent. 5 à peu près, long de 3 à 4 centimètrss, La tuméfaction augmente pendant trois jours environ, gagne la face dorsale de la main et s'arrête presque toujours au niveau de la tête des métacarpiens. Plus rarement, c'sst à la face antérieure du poignet que siège l'œdème ; il s'étend peu à peu alors vers l'éminence thénar ou même la paume de la main. Lorsque l'œdème est localisé à l'avant-bras, il se limite à sa face postérieure. Au niveau de la joue, l'œdème siège à l'angle du maxillaire, où il forme quelquefois une tuméfaction de la grosseur d'un œuf de poule. A la région prétibiale, l'œdème reste toujours peu volumineux. *Il est très rare d'observer en même temps la coïncidence de deux œdèmes.* Sur un sujet donné, les œdèmss se présentent, en général, avec le même aspect, c'est-à-dire que les crises œdémateuses affectent le même côté, le même segment du corps et y revêtent la même intensité.

Chacune des crises d'œdème dure de cinq à six jours. Elles sont séparées entre elles par un intervalle qui peut être de quelques jours ou de plusieurs mois. Elles ne produisent qu'une légère gêne fonctionnelle ; lorsque l'œdème siège au poignet, le malade se plaint d'avoir la main un peu lourde et maladroite, mais il n'y éprouve aucune douleur. La peau ne montre pas de changement de coloration. On peut y pratiquer des pressions violentes sans provoquer la moindre sensation pénible. Il n'existe pas de symptômes généraux. Un seul de nos malades accusa un léger malaise, de l'insomnie et de la céphalée à l'approche de chacune de ses crises.

Toutefois, lorsque l'œdème siège dans l'épaisseur d'un muscle (muscle brachial antérieur, muscles jumeaux), il peut déterminer des sensations très pénibles. Les téguments sont alors indemnes, mais il existe une tuméfaction profonde du membre, s'accompagnant d'une contracture légère qui maintient le membre sn demi-flexion et occasionne une douleur analogue à celle que provoquerait une forte contusion.

Le rapport étiologique entre ces œdèmes et la *Filaria loa* peut être facilement établi. Nous avons souvent vu la filaire, au cours d'un œdème du poignet, venir former un relief sinueux et mobile sous les téguments. Nous avons observé, de même, un œdème de la joue et de la tempe qui fut suivi de l'apparition du parasite sous la conjonctive.

Enfin, dans deux cas, l'ablation chirurgicale du parasite a été suivie de la suppression des œdèmes.

Chez bon nombre de nos sujets, nous avons vu le parasite apparaître, dans l'intervalle des poussées œdémateuses, au niveau des téguments de la face, au niveau de la conjonctive, au niveau de l'apophyse mastoïde ou du thorax. Le plus souvent, la filaire chemine sous la peau de la *région temporale*, sans y provoquer d'œdème, mais en déterminant parfois de violentes douleurs névralgiques; arrivé à l'angle externe de l'œil, le parasite peut se frayer un chemin dans la couche sous-cutanée de la paupière ou pénétrer sous la *conjonctive* : dans ce dernier cas, il apparaît, à la surface de l'œil, comme un mince cordon transparent animé de mouvements de reptation rapides, et il détermine de la congestion conjonctivale, du larmoiement et même de la photophobie ; la durée du passage sous la conjonctive varie de deux à douze heures ; quelquefois le parasite, traversant la couche sous-cutanée à la base du nez, passe d'un œil dans l'autre. Nous avons observé également la *Filaria loa* dans la région de l'*apophyse mastoïde*; elle y était bien visible sous les téguments qui avaient conservé leur aspect normal, tandis que la malade se plaignait de violentes douleurs névralgiques. Enfin, il n'est pas rare d'observer la filaire sous les téguments du thorax, qui, eux aussi, ne sont d'ailleurs jamais œdématiés.

La structure de l'œdème justifie le terme que nous proposons : œdème éosinophilique en plaque. L'œdème siège en partie dans le tissu cellulaire sous-cutané; mais c'est sous l'aponévrose, entre celle-ci et les muscles, qu'il est toujours prédominant. Le réseau conjonctif dans lequel l'œdème s'infiltre est formé de fibres conjonctives dissociées et de volumineuses cellules polygonales à prolongements anastomotiques, dont les dimensions longitudinales atteignent environ de 19 à 23 μ. Le protoplasma de ces éléments est vésiculeux et parfois finement réticulé. Leur noyau est toujours très hypertrophié : tantôt il est ovoïde et mesure 8 μ sur 4 μ, tantôt, il est vésiculeux, arrondi, et mesure 14 μ. Lorsque les noyaux sont petits, ils sont pourvus d'un réseau chromatinien très serré; lorsqu'ils sont volumineux, ils sont pâles, finement réticulés et possèdent de deux à quatre nucléoles. Parfois les cellules conjonctives prennent l'apparence des cellules géantes : irrégulières et allongées, elles mesurent alors jusqu'à 38 μ de longueur et 19 μ de largeur. Leur protoplasma, très dense, est coloré par l'hématéine-éosine en un rose violacé. A la périphérie de l'élément se disposent six à huit noyaux arrondis ou anguleux, pauvres en chromatine, de 12 μ de diamètre, pourvus d'un gros nucléole central, qui peut mesurer jusqu'à 3 μ de diamètre.

Les cellules conjonctives, quel que soit leur type, peuvent subir la dégénérescence vitreuse : leur protoplasma devient réfringent et leurs

noyaux, tout en conservant leur volume, deviennent homogénes et ne prennent plus les colorants basiques.

Le tissu œdémateux est sillonné de nombreux capillaires sanguins, dont les endothéliums sont trés tuméfiés. On y distingue aussi des vaisseaux lymphatiques, gorgés d'une sérosité abondante.

Les mailles du tissu conjonctif, ainsi dissocié, sont remplies d'un liquide œdémateux où flottent des *leucocytes éosinophiles*, des *globules rouges* et des *macrophages*. Sur certains points, les *leucocytes éosinophiles* forment des amas si serrés qu'à peine voit-on s'interposer entre eux quelque trace de sérosité et quelques globules rouges. Ces éosinophiles présentent l'aspect des éosinophiles habituels du sang. Ils sont arrondis, pour la plupart, mais quelques-uns d'entre eux sont pourvus de prolongements anguleux. Leurs granulations possédent la réfringence, le volume, l'aspect circulaire et les réactions tinctoriales des granulations éosinophiles les plus typiques. Le noyau de ces éléments offre une forme en haltére caractéristique : il est trés foncé et très riche en chromatine. Mais, à côté de ces leucocytes, s'en trouvent d'autres plus volumineux, dont le noyau central, pauvre en chromatine, est arrondi, tandis que leur protoplasma est semé de gros grains éosinophyles : il s'agit incontestablement de *mononucléaires éosinophiles*. Toutes les *formes de transition* existent, d'ailleurs, entre les mononucléaires éosinophiles et les polynucléaires éosinophiles : le noyau de l'élément se rétracte, s'incurve, devient plus riche en chromatine et plus homogène; l'élément diminue de volume et les granulations éosinophiles s'y entassent en plus grand nombre. D'autre part, sur certains points, on voit des polynucléaires éosinophiles subir des altérations trés marquées; leurs contours deviennent irréguliers, et l'élément éclate en mettant en liberté ses granulations. Le nombre de polynucléaires éosinophiles, qui se sont ainsi désagrégés, est parfois si considérable que le tissu œdémateux apparaît parsemé de grains réfringents qui flottent au milieu des lacs œdémateux. Ces granulations semblent être ultérieurement absorbées par de volumineux mononucléaires. Ces *macrophages* présentent une forme arrondie ou légèrement anguleuse; leur diamétre mesure environ de 10 à 15 μ; leur protoplasma très finement réticulé est coloré par l'hématéine-éosine en un gris mauve ; le noyau, central, ovoïde, mesure un diamètre maximum de 6 μ. Les blocs éosinophiles, que contiennent ces macrophages, forment des masses volumineuses qui se répartissent irrégulièrement dans leur protoplasma, mais siégent de préférence dans sa zone périphérique.

Les polynucléaires éosinophiles sont manifestement drainés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, dans la lumiére desquels ils s'entassent souvent en séries linéaires.

A côté des éosinophiles et des macrophages, qui en constituent les éléments cellulaires les plus abondants, on rencontre encore dans les mailles du tissu œdémateux des cellules granuleuses d'Erlich, de nombreux lymphocytes et une quantité considérable de globules rouges. Ajoutons enfin que, dans les deux cas examinés par nous, il a été impossible de retrouver dans les lésions aucun embryon de filaire.

En résumé, la lésion présente l'aspect d'un tissu conjonctif œdématié, où par places apparaissent des traces d'un processus inflammatoire chronique. Mais le trait caractéristique de la lésion consiste dans l'abondance des leucocytes éosinophiles qu'on y rencontre.

Quelle peut être l'origine des éléments qui figurent en nombre si considérable dans toute l'étendue du tissu malade?

Deux hypothèses peuvent être faites : *on peut supposer que les polynucléaires éosinophiles se forment sur place par suite d'une évolution spéciale des leucocytes qui infiltrent le tissu conjonctif sous-cutané.* On peut avancer en faveur de cette hypothèse la constatation de nombreux mononucléaires éosinophiles dans les tissus œdématiés.

Une deuxième hypothèse, moins vraisemblable, consiste à admettre que les substances toxiques sécrétées par la *Filaria loa* agissent tout à la fois en déterminant une hyperproduction des cellules éosinophiles dans la moelle osseuse et en les appelant dans les régions du tissu cellulaire sous-cutané où le parasite s'est fixé.

Le bouton d'Orient et son parasite
(n° 113).

Lorsqu'on pratique des raclages du bouton d'Orient, il n'est pas difficile d'y retrouver le protozoaire, dont Wright, le premier, a donné une description complète.

Le plus souvent ovoïde, rarement piriforme, moins fréquemment encore arrondi, le parasite conserve toujours à peu près le même diamètre longitudinal, tandis que son diamètre transversal varie du simple au double. Sous leur aspect le plus typique, les organismes présentent deux masses chromatiniennes, un protoplasme et des formations lacunaires. La *masse chromatinienne principale* occupe environ un tiers de l'élément; par la méthode Giemsa, elle se colore en un violet rougeâtre et se montre semée de grains d'une coloration plus intense; parfois arrondie, elle est le plus souvent semi-lunaire; dans quelques cas, elle se dispose sur les parties latérales de l'élément; mais, en général, elle se place à la grosse extrémité de l'ovoïde. On la voit souvent, alors, sous l'aspect d'une virgule qui limite l'élément par son bord convexe, en regarde le centre par son bord concave et se prolonge sur les parties

latérales par son extrémité aiguë. Le reste du parasite est formé d'un *protoplasme* coloré en gris lilas clair. Tantôt, il est creusé d'une seule *vacuole* arrondie, mesurant à peu près le même diamètre que le noyau; tantôt il comprend de trois à six petits espaces clairs, inégaux et moins bien délimités. Lorsque la vacuole est unique, elle s'adosse en général à la masse chromatinienne principale qui se creuse en cupule pour la recevoir. La *deuxième formation chromatinienne*, colorable en un violet très foncé, est toujours très homogène et très nette. Tantôt elle se présente comme un petit grain arrondi, de la dimension d'un nucléole, tantôt comme un bâtonnet trois fois plus long, à bouts rectangulaires. Cette formation s'appuie presque toujours sur le bord de la vacuole; dans quelques cas, elle entre en contact direct avec le noyau, mais plus souvent elle s'en éloigne et vient parfois se placer à l'autre extrémité de



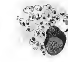


Fig. 46. — *Leishmania dans les macrophages.*

l'élément. A côté des parasites caractéristiques, on en voit d'autres, tantôt quatre ou cinq fois plus petits (formes jeunes), tantôt plus gros et pourvus de quatre formations chromatiniennes (formes de multiplication). Bon nombre des parasites sont libres, mais la plupart d'entre eux sont englobés dans de gros macrophages, où ils peuvent s'entasser au nombre de cinquante et même de quatre-vingts.

Mais le *piroplasme de Wright* est-il bien l'organisme pathogène du bouton d'Orient? Wright l'avait admis en se fondant sur la constance morphologique des piroplasmes, sur leur nombre considérable, sur leur situation intra-cellulaire. Plus récemment MM. Laveran et Mesnil ont attaché une égale valeur au piroplasme de Wright après l'avoir retrouvé sur de nombreux frottis de bouton d'Orient.

Un puissant argument en faveur du piroplasme est fourni par l'examen des coupes histologiques de la lésion. Wright, après avoir fixé des fragments d'un bouton au liquide de Zencker, en fit l'inclusion à la paraffine et colora ses préparations au bleu de méthylène et au violet de gentiane. Il obtint ainsi de très belles préparations dont il a publié de

remarquables photographies : « La lésion consiste essentiellement, dit-il, en une infiltration diffuse du chorion et des papilles par des plasmazellen, par des leucocytes, et surtout par de grandes cellules pourvues d'un noyau unique et d'un protoplasme abondant ; les parasites sont entassés dans le protoplasme de ces cellules au nombre de vingt ou en quantité plus considérable encore ; les parasites extracellulaires sont plus rares... »

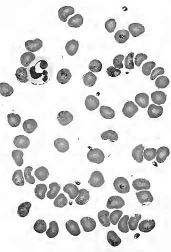


Fig. 47. — *Leishmania dans le sang.*

Pour mieux préciser la valeur pathogène du piroplasme de Wright, nous avons essayé d'en réaliser la culture sur milieu sanglant et d'en pratiquer l'inoculation au lapin. Mais ces essais ne donnèrent, malheureusement, aucun résultat précis.

Grâce à la découverte de Wright, on peut admettre que le diagnostic du bouton d'Orient ne présente plus aucune difficulté.

Il suffit de gratter avec une lancette le fond de la plaie suspecte, ou de scarifier la zone d'infiltration qui l'entoure : on obtient ainsi, avant que le sang ne s'écoule, quelques gouttes de sérosité ; ce liquide, étalé en

frottis mince, desséché, fixé par l'alcool absolu ou l'alcool-éther, peut être coloré par la méthode de Laveran ou plus simplement par le liquide de Giemsa.

Les éléments cellulaires se trouvent ainsi bien mis en valeur et les piroplasmes apparaissent sous l'aspect que nous décrivions plus haut.

L'examen bactériologique des frottis ne permettra pas seulement de reconnaître les formes typiques du bouton d'Orient : il pourra autoriser à préciser la nature de quelques ulcérations tropicales. C'est ainsi que S. P. James a retrouvé le piroplasme dans le bouton de Delhi, que Ch. Nicolle et Cathoire l'ont vu dans le bouton de Gafsa, que Billet a pu, récemment, identifier le bouton du Nil avec le bouton d'Orient; c'est ainsi, qu'inversement, nous avons pu distinguer du bouton d'Orient certains kraw-kraw ulcératifs que l'on avait voulu rapprocher de lui.

Les examens bactériologiques semblent pouvoir éclairer certains points de l'évolution du bouton d'Orient.

Dans le cas que nous avons étudié, il nous a semblé qu'il y avait une sorte de corrélation entre l'aspect des préparations et l'évolution de la maladie. Au moment où l'élément était encore à son début, les macrophages prédominaient et étaient bourrés de piroplasmes, souvent en voie de prolifération. Quand le bouton entra en régression, les macrophages disparurent pour céder la place aux lymphocytes; les piroplasmes devinrent moins nombreux et ne présentèrent plus de figures de multiplication. Enfin, à la période de cicatrisation, on découvrit un nombre considérable de piroplasmes altérés.

Non moins intéressante est la recherche du piroplasme dans les tissus qui avoisinent le bouton. Au moment où l'élément n'était pas encore largement ulcéré, nous avons recueilli du sang à 3, 5 et 25 centimètres de son bord : les scarifications faites à 3 et 5 centimètres nous montrèrent des piroplasmes, celles faites à 25 centimètres ne permirent plus d'en déceler. Le sang recueilli à la pulpe de l'index n'en contenait pas davantage. Sans doute, il est difficile de comprendre pourquoi le piroplasme ne se retrouvait pas dans la circulation générale, mais peut-être des recherches plus approfondies que les nôtres, l'emploi de procédés plus délicats, tels que l'hydrohémolyse, pourront-ils l'y faire constater. Nous pensons, en tout cas, que ces faits, en prouvant le passage des piroplasmes dans le sang ou dans la lymphe, permettront d'expliquer l'apparition des boutons secondaires dans les cas où l'on ne peut invoquer une auto-inoculation.

La nature du parasite du bouton d'Orient permet d'entrevoir l'étiologie de la maladie. On sait que bon nombre de piroplasmoses animales sont transmises par les piqûres d'insectes. On peut supposer qu'un agent d'espèce analogue, moustique ou puce, transporte et

inocule le parasite du bouton d'Orient. Ainsi s'expliquerait la localisation du premier bouton sur les parties découvertes, son développement à certaines époques bien déterminées, sa circonscription dans certaines villes, certains quartiers, certaines maisons. Il faudra se souvenir, lorsque l'on essaiera de découvrir l'insecte piqueur, que la distribution géographique du bouton d'Orient est très étendue, et que des cas de contagion se sont même observés en France (épidémie du camp de Sathonay).

Lorsqu'on aura déterminé cet insecte piqueur, il faudra encore se demander comment se fait sa contamination. Sans doute, on a répété que le bouton d'Orient pouvait se développer sur le chien et sur le cheval, qui contribueraient ainsi à la diffusion de la maladie; mais les plaies de ces animaux sont rares et la nature en est encore mal établie. Force est donc d'admettre que la transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire d'un agent vecteur encore inconnu. Les faits que nous avons énoncés montrent que l'agent vecteur pourra puiser quelques piroplasmes dans le sang des malades. Ajoutons que la contamination pourra se faire encore par des lésions déjà en apparence guéries. Six semaines après la cicatrisation complète du bouton que nous observions, lorsqu'il n'était plus représenté que par une large macule pigmentaire très légèrement indurée, nous avons décelé dans la sérosité obtenue par scarification de la peau des piroplasmes flétris, mal colorables, dont l'identification se faisait pourtant avec facilité.

Diagnostic du bouton d'Orient par la recherche du piroplasme (n° 99).

Il est facile de reconnaître le bouton d'Orient (clou de Biskra, bouton d'Alep, etc.), lorsqu'on se trouve en présence d'une ulcération bien caractéristique, contractée dans un pays où la maladie est endémique; mais on méconnait plus aisément une lésion débutante, une lésion abortive, une lésion largement ulcéreuse. Aussi, y a-t-il intérêt à faire alors appel aux recherches de laboratoire et à demander à la bactériologie d'établir un diagnostic précis.

Dès 1885, Cunningham avait vu, dans les coupes d'un bouton de Delhi, de larges cellules bourrées d'organismes qu'il considéra comme des protozoaires.

En 1886, Gustav Riehl observait dans le derme d'un bouton d'Orient de grandes cellules épithélioïdes, où étaient inclus des sortes de microcoques qui lui semblèrent entourés d'une espèce de capsule.

En 1891, Firth retrouvait les corps de Cunningham, pour lesquels il proposait le nom de « Sporozoa furonculosa ». Enfin, en 1904, Wright

donnait la première description complète du parasite qu'avaient entrevu les auteurs précédents, en montrait des photographies et le désignait sous le nom d'« Helcosoma tropicum ». Après avoir employé la fixation par l'alcool méthylique et la coloration par la méthode de Romanowsky, Wright mit facilement en lumière l'helcosoma, aussi bien dans les coupes que dans les frottis. « Ces organismes sont généralement ronds, dit-il, nettement délimités et mesurent de 2 à 4 μ de diamètre. Leur périphérie se colore en bleu pâle, tandis que leur portion centrale reste incolore. Dans l'intérieur des parasites, deux portions, l'une grande et l'autre petite, se colorent en lilas. La portion la plus étendue mesure un quart ou un tiers du volume total de l'helcosoma. Sa forme est variable, mais elle se confond toujours, suivant sa partie convexe, avec la limite extérieure de l'organisme. La petite portion est quelquefois arrondie, mais elle a, souvent aussi, la forme d'une baguette ; elle est située au voisinage de la portion principale ou à la périphérie du parasite. »

Bientôt, MM. Laveran et Mesnil rapprochaient l'helcosoma tropicum du piroplasme, qui cause la fièvre rémittente désignée sous le nom de Kala-Azar, et complétaient la description de Wright. Dès lors, le nombre des cas où le piroplasme a été retrouvé, s'est rapidement accru. MM. Nicolle et Mesnil ont étudié quatorze pus ou raclages de lésions, et ce n'est que dans une seule de leurs préparations que le piroplasme a manqué.

La constance de ces résultats semble bien établir le rôle pathogénique du piroplasme. Sa constatation (Billet) dans des lésions que la clinique permet d'identifier avec le bouton d'Alep ou de Biskra (bouton du Nil) prouve encore la valeur de la découverte de Wright. Il est donc possible aujourd'hui, dans les cas où le diagnostic clinique d'un bouton d'Orient reste hésitant, de conseiller la recherche méthodique du piroplasme.

C'est ce qu'a démontré l'histoire d'un malade que nous avons pu suivre. Son observation nous a semblé présenter un intérêt tout spécial, tant clinique que bactériologique : notre malade, en effet, a été longtemps observé et on a vu le nombre de ses piroplasmes diminuer à mesure que sa lésion se cicatrisait ; lorsque nous avons examiné le sujet pour la première fois, n'eût été son histoire pathologique, le diagnostic de la lésion aurait été presque impossible. Un examen bactériologique, d'une extrême simplicité, a permis, en quelques instants, de résoudre la question. *Aussi, pensons-nous que la recherche du piroplasme devra être pratiquée chaque fois que l'on se trouvera en présence d'une lésion suspecte, survenue à la suite d'un séjour dans les régions où se rencontre le bouton d'Orient.* S'il s'agit d'une lésion ancienne ou suppurante, on pratiquera le raclage des bords de la plaie. S'il s'agit d'une lésion

récente ou cicatrisée, on incisera les tissus infiltrés, on grattera avec la lancette la surface des sections, on fera les préparations avec la sérosité aiasi recueillie. Le parasite sera facile à reconnaître après l'action du bleu de Giemsa; on aura soia de ne pas le confondre avec les hématoblastes qui ne contiennent jamais un karyosome aussi bien coloré, aussi homogène, aussi nettement périphérique. Au surplus, jamais les hématoblastes ne renferment le bâtonnet trapu et rectangulaire que l'on voit dans l'organisme de Wright.

Un dernier point mérite d'être relevé dans notre observation : nous avons trouvé des piroplasmes libres dans le sang recueilli à quelque distance du bouton; et, quoique nous n'ayoas pu en dépister, d'une façon certaine, dans le sang de la circulation générale, cette diffusion du parasite nous semble déjà un fait intéressant, qui permet de mieux comprendre la transmission de la maladie par les insectes ou les moustiques.

Examen microbiologique de dix caa de bouton de Bouchir (n° 116).

Nous avons pu faire l'étude microbiologique de dix cas de bouton d'Orient, observés à Binder-Bouchir, dans la région du golfe Persique. Pour chacun de ces cas, troia lames ont été préparées de la façon suivante : *a*) lorsque le bouton n'était pas ulcéré, on pratiquait à son point culminant uae légère incision, on grattait la surface de section avec le tranchant d'une lancette et on étalait sur les lames la sérosité ainsi obtenue; *b*) lorsque le sujet était porteur d'une lésion ulcérée ou croûteuse, on détachait la croûte ou on enlevait le pus à l'aide d'un tampon d'ouate, puis on scarifiait le fond de la plaie. Dans tous ces cas, nous examinâmes le sang périphérique. Dans un cas nous avons fait l'examen histologique de la lésion.

Nous n'insisteroas pas sur l'histoire clinique de ces dix cas, nous noterons seulement que les éléments sur lesquels ont porté les prélèvements dataient d'un mois dans cinq cas, de quatre mois dans deux cas, de huit mois dans un cas, de dix-huit mois dans un deraier cas.

Examens microbiologiques. — Les préparations ont été fixées par l'alcool-éther, elles ont été colorées par le liquide de Giemsa, dilué dans la proportion d'une partie pour cinq parties d'eau distillée; lacoloration s'est faite en un quart d'heure, à froid. Les résultats de cette étude ont été les suivants :

I. Préparations riches en sang, ne contenant pas de pus. Nombreux piroplasmes libres, quelques parasites dans les macrophages.

II. Préparations riches en pus, rares piroplasmes libres.

III. Préparations formées de sang et de sérosité, rares piroplasmes dans les macrophages.

IV. Préparations de pus et de sérosité, très nombreux piroplasmes extra et intracellulaires.

VI. Préparations de sérosité, rares piroplasmes extracellulaires.

VII. Préparations de sérosité et de pus, assez nombreux piroplasmes intracellulaires.

VIII. Préparations de sérosité et de sang, très nombreux piroplasmes extra et intracellulaires.

IX. Préparation de sérosité et de sang, rares piroplasmes extracellulaires.

X. Préparation de pus, rares piroplasmes intracellulaires.

Nous avons donc, dans ces neuf cas, quelles que fussent l'ancienneté et la forme de la lésion, retrouvé le piroplasme de Wright, sous son aspect caractéristique. Quatre fois (I, IV, VII et VIII), les piroplasmes se sont montrés en grande abondance; trois fois (II, III et IX) ils étaient rares; une seule fois (X) ils se sont montrés très rares. Trois fois nous n'avons vu que des piroplasmes intracellulaires (III, VII, X), trois fois nous n'avons noté que des formes extracellulaires (II, VI, IX), trois fois, enfin, les piroplasmes se montraient à la fois dans les macrophages et en dehors d'eux (I, IV, VIII); dans ces trois derniers cas, les parasites étaient très abondants.

Examen du sang. — Jamais nous n'avons retrouvé de piroplasmes dans le sang périphérique, quoique dans chacun de nos cas nous ayons compté 300 leucocytes sur les lames sèches.

Examen histologique. — Le premier de nos cas a fait l'objet d'une série de recherches histologiques. Des fragments du bouton, enlevés par biopsie, furent fixés par l'alcool à 80 degrés, colorés par le bleu de Borrel, combiné à l'éosine et au tannin orange ou par la méthode de Leishman. Grâce à ces techniques, nous avons, comme l'avait dit Wright, décelé le piroplasme à la surface de la plaie dans les macrophages, dans la profondeur de la lésion, dans les éléments cellulaires qui forment les nodules dermiques et enfin dans les leucocytes qui infiltrent les mailles du tissu cellulaire profond.

En résumé, dans tous les cas de bouton de Binder-Bouchir que nous avons examinés, nous avons retrouvé le piroplasme de Wright avec tous ses caractères. Dans aucune de nos observations, nous n'avons découvert le parasite dans le sang de la circulation périphérique. Ces données ont été, dans un cas, confirmées par les résultats de l'examen histologique de la lésion.

Répartition des Leishmania dans le bouton d'Orient
(n° 134).

L'étude des *Leishmania* dans les lésions du bouton d'Orient a fait l'objet de peu de recherches; pourtant, c'est sur les coupes histologiques que Cunningham et Firth avaient, pour la première fois, observé les parasites et la belle description de Wright s'appuyait à la fois sur l'examen des frottis et celui des coupes. Wright avait fixé des fragments de bouton d'Alep par le liquide de Zencker, et avait coloré ses préparations par le bleu de méthylène et le violet de gentiane. Il avait pu, ainsi, remarquer que seuls le chromatosome et le noyau principal se coloraient facilement, tandis que la périphérie du parasite s'imprégnait mal et que son protoplasma restait incolore. Wright notait que les protozoaires possédaient, sur les coupes, une forme sphérique, et qu'ils se montraient presque exclusivement dans de larges cellules, où ils s'entassaient en nombre considérable. Trois photographies démonstratives accompagnaient le travail de Wright; cette étude resta cependant isolée et aucun ouvrage classique ne reprit l'examen microbiologique des coupes du bouton d'Orient.

Nos recherches ont porté sur quatre boutons d'Orient recueillis à Bouchir; un de ces éléments possédait une apparence hémorragique, les trois autres répondaient au type classique : tous quatre avaient été prélevés à l'aide de très larges biopsies. Les *fixations* furent faites soit par la solution de formol à 2 p. 100, suivie, après vingt-quatre heures, de l'alcool à 95 degrés, soit par les alcools de titre progressivement croissant de 60 à 95 degrés.

Les colorations ont été pratiquées à l'aide de diverses méthodes; il nous a semblé que les *Leishmania* du bouton d'Orient étaient plus difficilement mises en valeur que celles du Kala-Azar et que l'hématéine, qui donne d'assez bons résultats dans ce dernier cas, ne pouvait servir à déceler d'une façon précise l'organisme de Wright. Quelques réactifs nous ont fourni de très belles préparations. Nous recommanderons d'employer le bleu polychrome de Unna, en prolongeant son action pendant une demi-heure et en différenciant la coloration par l'essence de girofle. Nous avons obtenu, aussi, de bonnes figures par la thionine phéniquée; le bleu polychrome et la thionine nous ont paru agir mieux encore sur les coupes imprégnées préalablement par le Kernschwartz; les contours des parasites sont ainsi très bien délimités. On peut user aussi du liquide de Giemsa en dilution très étendue et en coloration lente; on peut se servir du liquide de Leishman en dilution au trentième, et décolorer légèrement les coupes, après vingt-quatre

beures de séjour dans le réactif, à l'aide de l'eau légérement acétique.

La plus grande partie des Leishmania sont contenues dans de gros macrophages. Elles s'y entassent en nombre considérable et y présentent tous les aspects que l'on observe d'ordinaire sur les frottis du bouton d'Orient. Ces macrophages sont trés analogues à ceux que l'on observe dans la rate des sujets atteints de Kala-Azar, méme volume de l'élément, même aspect vacuolaire du protoplasma. Ces cellules possédent une *topographie* spéciale : moins fréquentes au centre de la lésion, rares à sa superficie, elles sont trés abondantes à sa périphérie et dans sa profondeur; dans la profondeur, elles pénètrent jusqu'au tissu sous-dermique, et nous les avons retrouvées à plus de 6 millimétres de la surface d'un petit bouton d'Orient, dont l'ulcération ne mesurait que 8 millimètres. A la périphérie de la lésion, les macrophages, chargés de *Leishmania*, se groupent en amas presque confluents et forment ainsi une sorte de *zone d'accroissement* du bouton d'Orient. Quelle que soit la situation de ces macrophages, leur aspect reste le même.

Les *cellules conjonctives* renferment un grand nombre de *Leishmania.* Nous avons pu trés facilement étudier cette localisation de parasite dans un bouton d'Orient, qui s'était développé sur la prépuce d'un enfant. Au milieu de ce tissu œdématié, les cellules conjonctives avaient subi une notable tuméfaction et formaient des figures étoilées dont les prolongements venaient s'unir les uns aux autres. En de nombreux points, il n'était pas une de ces cellules conjonctives qui ne renfermât des parasites. Les *Leishmania* s'y montraient moins nombreuses que dans les macrophages, mais il n'était pas rare d'observer de huit à douze parasites dans une méme cellule; souvent inclus en plein protoplasma de l'élément, ils se montraient aussi dans l'épaisseur de ses longs prolongements anastomotiques.

Jamais nous n'avons vu de *Leishmania* dans les plasmazellen, elles nous ont semblé rares, difficiles à distinguer, et peu abondantes dans les leucocytes mononucléaires; c'est aprés de longues et laborieuses recherches que nous avons découvert dans un capillaire sanguin deux leucocytes polynucléaires qui, chacun, contenaient une *Leishmania.*

L'endothélium des capillaires sanguins peut inclure des *Leishmania*, mais tous les vaisseaux sont loin d'être également envahis. Certains capillaires semblent absolument libres de tout parasite; dans d'autres vaisseaux, ils sont rares; enfin, on voit parfois des capillaires dont toutes les cellules endothéliales renferment des protozaires; nous en avons parfois compté plus de vingt pour un méme élément. Dans la lumiére des *vaisseaux sanguins*, nous n'avons jamais vu de parasite libre, mais nous en avons observé quelques-uns flottant dans la cavité des *vaisseaux lymphatiques.*

L'*épiderme*, qui recouvre la zone périphérique de la lésion, ne renferme pas de parasites ou du moins s'ils parviennent à s'introduire dans les cellules de la couche génératrice, ils ne s'y multiplient pas et ne tardent pas à disparaître. Les cellules des glandes sudoripares ne nous ont jamais montré de *Leishmania*; nous en avons observé parfois dans le protoplasma des cellules des glandes sébacées.

Voit-on dans les tissus des Leishmania isolées? Dans la zone périphérique de la lésion, aucune *Leishmania* n'apparaît libre, en dehors des macrophages; pourtant, en quelques points, nous avons vu des formes très analogues à celles que l'on a décrites dans le Kala-Azar : une sorte de mince membrane semblait enkyster cinq ou six *Leishmania*; s'agissait-il d'une forme libre, en voie de multiplication ou de la coupe tangentielle d'une cellule altérée, c'est ce que nous ne saurions dire. Dans le *tissu conjonctif œdématié*, on voit quelques *Leishmania* s'échapper du protoplasma des cellules conjonctives, prendre une apparence piriforme et tomber dans les lacunes que circonscrivent les anastomoses cellulaires. Dans les *vaisseaux sanguins*, nous n'avons pas vu de *Leishmania* libre, mais nous en avons rencontré dans les *vaisseaux lymphatiques*. La *superficie de la lésion* est toujours pauvre en parasites; nous n'avons jamais pu en colorer dans la croûte qui recouvre l'ulcération; au niveau même de l'ulcération, en dehors des quelques macrophages superficiels qui contiennent encore des *Leishmania*, on ne peut déceler quelques-unes à l'état de liberté. Lorsque la surface du bouton d'Orient n'est pas nécrosé, mais est le siège d'hémorragies, on voit toujours quelques parasites flotter librement parmi les globules rouges.

En résumé, les *Leishmania* sont toujours faciles à déceler et à colorer dans les lésions du bouton d'Orient, à la condition que les fragments provenant de biopsie aient été fixés avec soin. Les parasites sont surtout abondants dans la zone d'accroissement du bouton, c'est-à-dire dans sa profondeur et à sa périphérie. Les *Leishmania* sont très nombreuses dans les macrophages qui occupent ces régions, mais les cellules conjonctives peuvent être, elles aussi, souvent envahies. La localisation des *Leishmania* dans les endothéliums vasculaires peut encore s'observer. La plupart des parasites sont intracellulaires, mais quelques formes libres se rencontrent dans les lacunes du tissu conjonctif, dans la lumière des lymphatiques et à la surface même de la lésion.

Essais de traitement du bouton d'Orient.
(N° 139).

Quoique le bouton d'Orient guérisse toujours, de lui-même, sans qu'on lui oppose un traitement actif, on a proposé de modifier l'évolu-

tion de la maladie par diverses méthodes curatives. On a fait remarquer, en effet, que les éléments, par leur siége, par leur étendue, par leur cicatrisation vicieuse, pouvaient parfois devenir une cause de gêne ou de difformité; on a insisté sur la lenteur de l'immunisation, qui laisse persister les boutons pendant longtemps et permet l'apparition de greffes secondaires; on a fait, enfin, valoir tout l'intérêt qu'il y aurait à abréger la période pendant laquelle le malade peut être une source de contagion. Quelle que soit la valeur de ces raisons, nous avons voulu, au cours de nos recherches sur le bouton d'Orient, mettre à l'épreuve les divers modes de traitement qui avaient été proposés.

Après avoir résumé nos recherches sur l'emploi de la teinture d'iode, de l'acide phénique, du nitrate d'argent, du permanganate de potasse, du bleu de méthylène, après avoir rapporté les résultats qu'ont fournis les excisions, nous établissons en terminant qu'en raison de la large répartition des *Leishmania* dans la zone d'infiltration qui entoure l'élément, on ne saurait espérer obtenir la désinfection du bouton sans modifier énergiquement ou mieux détruire les tissus qui sont envahis par les parasites. Tous les topiques usuels ne donnent que des résultats nuls ou mauvais; seuls les caustiques, les corps réducteurs énergiques ou les antiseptiques très pénétrants peuvent se montrer efficaces. Quoique leur application provoque de vives douleurs, il faudra parfois les proposer lorsqu'il y aura intérêt à abréger la durée de la maladie ou à éviter les cicatrices vicieuses. Quant à nos recherches sur l'excision, elles démontrent que l'opération bien faite n'est jamais suivie de récidive locale et qu'elle assure la guérison rapide et radicale du bouton d'Orient. Il y a donc lieu de la pratiquer toutes les fois que la région où siége la lésion se prête à l'intervention et que le malade l'accepte.

De la nature du Pian-Bois de la Guyane (n° 142).

Nous avons pu établir que le Pian-Bois de la Guyane, dont la nature était encore inconnue, était dû à une Leishmania. Un fragment de la lésion a été prélevé au niveau des bords de l'ulcère. Les inclusions ont été faites à la paraffine, les colorations ont été pratiquées à l'aide de l'hématéine-éosine, de la thionine, des bleus de Giemsa et de Leishman.

La lésion se présente sous l'aspect d'une ulcération plane, formée aux dépens d'un tissu très largement infiltré d'éléments leucocytaires. A sa périphérie, la perte de substance est entourée d'un épiderme épaissi, reposant sur un derme enflammé.

La portion la plus superficielle de la plaie est formée par une mince couche de sérosité coagulée; elle recouvre une couche superficielle

constituée par des filaments fibrinoïdes irréguliers, enserrant des éléments nécrobiosés et des leucocytes polynucléaires étirés.

Le tissu, sous-jacent à l'ulcération, a perdu entièrement l'aspect du derme normal et présente l'apparence d'un véritable granulome. Son *stroma* ne renferme plus que de rares et fines fibrilles conjonctives, dissociées et grenues, qui disparaissent même sur de larges surfaces. Les cellules conjonctives, au contraire, se sont considérablement multipliées : elles sont tuméfiées, leur protoplasma est devenu rameux et se colore facilement; leur noyau, très allongé, est pourvu d'un fin réseau chromatinien; elles constituent la trame des îlots leucocytaires même les plus denses, et forment des sortes de tourbillons, dans les points où l'infiltration est moins serrée. Enfin, çà et là persistent des glandes sudoripares dont les canaux excréteurs, rétrécis ou dilatés, restent entourés d'une mince couche conjonctive.

Dans ce tissu dermique si modifié, se répartit une abondante *infiltration leucocytaire*; irrégulièrement distribués, les leucocytes ne se présentent ni sous l'aspect d'une nappe homogène, ni sous l'apparence de nodules; ils sont disposés au hasard, et en tous sens, arrivant ici presque au contact, là largement séparés par des cellules fixes conglomérées, par des fibrilles connectives et même par un exsudat œdémateux. Ces leucocytes présentent tous le type des mononucléaires, car les leucocytes polynucléaires ne se montrent qu'à la surface de la plaie. Parmi ces mononucléaires, les uns sont petits et n'excèdent guère le volume d'un lymphocyte; leur noyau arrondi est entouré d'une très fine bande protoplasmique; d'autres sont un peu plus volumineux : leur noyau central est pourvu d'un mince réseau chromatinien, leur protoplasma anguleux est colorable par les réactifs acides et contient des vacuoles; enfin, nombre de mononucléaires présentent le type des plasmazellen. Les mastzellen ne sont pas rares et l'on observe, çà et là, quelques cellules arrondies qui ont subi la nécrose vitreuse. Dans toute l'étendue du granulome existent d'assez abondantes cellules géantes; elles se retrouvent près de la surface de l'ulcération, en plein tissu infiltré et même à la périphérie de la lésion. Elles ne forment jamais le centre d'un follicule leucocytaire, elles n'entrent jamais en contact avec une zone nécrobiotique. Les plus remarquables d'entre elles sont arrondies, régulières, pourvues d'un centre hyalin entouré d'une couronne de petits noyaux; les autres sont moins volumineuses, anguleuses, polymorphes et contiennent des noyaux allongés disposés en désordre.

Le réseau vasculaire de la lésion est abondant; il est formé de volumineux capillaires distendus, dont les endothéliums sont tuméfiés. Les artérioles et les veinules sont souvent atteintes d'endovascularite végétante, et leur paroi subit la dégénérescence hyaline. Les vaisseaux lymphatiques sont dilatés, remplis de sérosité et de globules blancs.

Distribution des parasites. — Les parasites sont peu abondants : ils se présentent sous l'aspect d'éléments arrondis ou ovalaires, dont les contours sont délimités par une fine ligne bien précise, sur les préparations suffisamment colorées. Le diamètre du parasite mesure 2 μ. A l'un de ses pôles est situé un macrosome occupant à peu près un tiers de l'élément : arrondi, il prend moins fortement le colorant que le microsome; celui-ci, très homogène, se présente sous l'aspect d'un point, ou plus souvent d'un bâtonnet trapu, venant presque au contact du macrosome. Le protoplasma de l'élément parasitaire reste incolore ou se teinte très faiblement. *Tous ces caractères sont ceux d'une Leishmania.*

On rencontre, exceptionnellement, les Leishmania dans le protoplasma des leucocytes mononucléaires, où elles sont isolées au milieu d'une fine vacuole. Il n'est pas rare, au contraire, d'observer des cellules conjonctives dont le protoplasma renferme de 8 à 12 parasites contenus dans une ou plusieurs larges vacuoles. Les parasites se rencontrent rarement à la surface des endothéliums vasculaires. Les cellules géantes enclavent parfois des parasites dont les contours sont estompés. Enfin, les Leishmania peuvent être extracellulaires et se disposer, soit à la surface des fibres conjonctives, soit dans la sérosité œdémateuse qui les sépare; sur certains points, on peut trouver une douzaine de parasites qu'entoure une très mince paroi linéaire arrondie ou ovalaire; ces figures se retrouvent dans toutes les affections à Leishmania : leur interprétation prête encore à discussion.

La répartition des parasites dans les tissus malades est facile à préciser. A la superficie de l'ulcération, on les rencontre jusque dans les couches fibrineuses les plus superficielles; assez abondants à ce niveau, ils sont soit inclus dans des cellules, soit à l'état libre. C'est au centre du granulome que les Leishmania sont le plus nombreuses; elles y figurent dans les cellules conjonctives, dans les leucocytes, dans les cellules géantes, ou à l'état de liberté dans la sérosité œdémateuse. Toutefois, jamais l'abondance des parasites n'est extrême : la plupart des cellules en sont dépourvues, et celles qui en renferment n'en contiennent que 2 ou 3. Par exception, nous avons vu une cellule géante enclaver une quarantaine de Leishmania. La périphérie du granulome est très pauvre en parasites.

En résumé :

1° *Il existe à la Guyane une ulcération dont l'agent pathogène est une* Leishmania;

2° La lésion, par son aspect et par sa structure, diffère sensiblement d'un bouton d'Orient. Ce fait prend un intérêt tout spécial au moment où, à la suite des recherches de Carter, Balfour, Thompson, le groupe des leishmanioses cutanées semble devoir être revisé et dissocié;

3° Parmi les affections mal déterminées, désignées sous le nom de

Pian-Bois, il convient de distinguer une lésion due à une Leishmania ; mais de nouvelles recherches (frottis, cultures, biopsies, observations cliniques) seront nécessaires avant que l'on puisse, d'une part, spécifier complètement ce parasite; d'autre part, savoir quelle est l'importance du rôle qu'il joue dans la pathogénie des diverses ulcérations cutanées, observées à la Guyane.

Mycose hypodermique
(n° 83).

Ce travail, fait en collaboration avec M. Loeper, a trait au deuxième cas de sporotrichose observé en France alors que la détermination du parasite n'était pas encore faite. — Notre malade était un sujet atteint de cirrhose du foie, pour laquelle il était entré dans le service de M. le Professeur Dieulafoy. Sa maladie évoluait régulièrement, lorsque apparurent sur la paroi thoracique et abdominale et sur le front deux ou trois petits abcès d'aspect furonculeux. Ces petits abcès, de la grosseur d'un pois environ, très peu sensibles à la pression, s'ouvraient à la peau et laissaient écouler un liquide purulent, assez épais. A leur place, après la cicatrisation, se voyaient quelques varicosités et une teinte un peu ocreuse de la peau. Quelques-uns restaient recouverts d'une petite croûtelle ecthymateuse. Ces différents caractéres firent porter le diagnostic de staphylococcie cutanée; le malade fut pansé, baigné, la peau aseptisée, et tout paraissait rentrer dans l'ordre, lorsqu'un matin, en le découvrant, on aperçut sur le bras, à jour frisant, comme une série de petites nodosités : les unes du volume d'une lentille, d'autres d'un pois et même d'une noisette, assez résistantes à la pression, presque indolentes, régulièrement arrondies. La peau était mobile à la surface de quelques-unes, en d'autres points adhérente. La plupart des nodosités étaient libres, quelques-unes fixées au plan aponévrotique sous-jacent. La palpation profonde permit d'en retrouver d'autres, intramusculaires ou sous-aponévrotiques, de limitation moins facile. Enfin, sur le bord externe de l'avant-bras, suivant à peu près le trajet du long abducteur du pouce, on pouvait sentir une poche, légèrement fluctuante, du volume d'un œuf de pigeon environ.

La compression forte de certaines nodosités les faisait en partie disparaître : on avait une sensation d'écrasement, d'éclatement, analogue à celle que donnent certains kystes synoviaux. La plupart, plus dures, pouvaient être comprimées sans se rompre.

Leur siége était surtout aux membres supérieurs : on en comptait 7 ou 8 sur les épaules, 5 dans le creux sus-claviculaire; il en était un plus grand nombre, d'ailleurs de volume moindre sur la face antérieure du thorax, 2 ou 3 sur la paroi abdominale, une dizaine sur le front et

le cuir chevelu. Les deux bras étaient le siège d'une véritable éruption ; sur le dos, on pouvait en percevoir quelques-unes ; les membres inférieurs, par contre, en étaient complètement dépourvus.

L'examen du pus sur lames fit voir de nombreux éléments leucocytaires pour la plupart glycogénés, mais un grand nombre altérés, à noyaux déchiquetés ou en karyolyse. A côté de ces cellules on pouvait apercevoir, aprés coloration par le bleu de méthylène ou le violet de gentiane, de petits éléments, de 2 ou 3 μ de long, allongés, ovalaires ou arrondis, et qui prenaient assez facilement les matières colorantes. A



Fig. 48. — *Reproduction photographique d'un frottis de culture sur gélose.* (Grossissement : 850 diam.)

première vue, la différence entre ces éléments fortement teintés et les débris nucléaires n'était pas grande ; la réaction de Gram l'accentua en faisant varier les colorations respectives : les fragments de noyau restaient d'un bleu noir franc ; les éléments ovalaires ou arrondis devenaient rouge violet.

L'extirpation d'une des tumeurs fut faite deux jours plus tard, afin de pratiquer un examen histologique de l'abcès et de procéder à un ensemencement. La paroi de la poche se composait de deux couches : l'une, externe, formée d'éléments cellulaires polynucléés plus ou moins altérés, très nombreux et tassés, montrant les figures nucléaires les plus curieuses et des amas glycogéniques accumulés en bordure de la préparation ; l'autre, interne, se continuait insensiblement avec la précédente et se perdait dans le muscle avoisinant, constituée de cellules conjonctives

jeunes, légèrement effilées, de capillaires de néoformation, de quelques amas lymphocytaires et de traînées de polynucléaires accumulés dans les espaces interstitiels et les petits vaisseaux. Le tassement des cellules conjonctives était tel à la périphérie qu'on eût dit presque du tissu de néoplasme fibreux. A un fort grossissement, on retrouve en bordure de la couche leucocytaire et un peu au-dessous d'elle les mêmes figures parasitaires, identiques à celles rencontrées dans le pus, les unes petites comme des tétragènes, d'autres atteignant 3 et 4 μ et ovalaires pour la

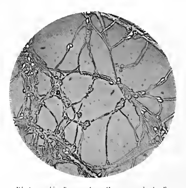


FIG. 49. — *Photographie d'une préparation non colorée d'une culture dans le bouillon de carotte.*

plupart. La même réaction rouge par le violet et le Gram permettait de les distinguer des débris de noyaux leucocytaires.

D'autres tumeurs furent examinées : les unes nettement cavitaires, d'autres plus compactes, moins riches en pus, légèrement ramollies au centre; d'autres, enfin, totalement caséeuses. Malgré ces différences de détail, la structure était à peu de chose près identique et répondait à la description que nous venons de faire.

Le pus prélevé fut ensemencé sur deux tubes de gélose et mis à l'étuve à 37° ; au sixième jour aucune colonie n'étant apparu, nous les retirons de l'étuve et les conservons pourtant sur la table du laboratoire à la température ordinaire. Au onzième jour apparaissent de petits points blanchâtres, irrégulièrement arrondis, d'aspect crémeux, très nombreux, qui atteignent le quinzième jour après l'ensemencement le volume d'une

tête d'épingle; le contour, à ce moment, en est légérement radié. Chaque colonie est *enchâssée* dans la gélose, et on en peut difficilement prélever une parcelle.

Sur *lames*, l'aspect est assez exactement celui représenté sur la figure : les éléments pour la plupart ovalaires ou arrondis, de volume à peu prés égal, fortement teintés par les réactifs, longs de 3 à 4 μ au plus, gardent le Gram et prenent même sous son action prolongée une teinte rouge violacée. Il ne pouvait guère s'agir d'impureté, de contamination opératoire, mais la bizarrerie du fait exigeait de nouveaux ensemence-

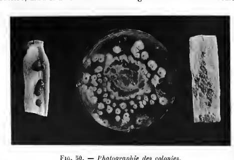


Fig. 50. — *Photographie des colonies.*
A gauche, sur carotte ; au milieu, sur gélatine ; à droite, sur pomme de terre.

ments qui permettraient en outre d'étudier les conditions biologiques du parasite.

Un nouveau prélévement fut fait, cette fois par ponction directe d'une nodosité avec une seringue stérilisée, après asepsie de la peau. Le pus fut ensemencé sur deux séries de tubes de gélose, de carotte et de pomme de terre. Une série fut laissée à la température ordinaire, l'autre mise à l'étuve. La culture à l'étuve fut extrêmement discréte sur gélose au treiziéme jour, presque nulle sur carotte. Les tubes conservés sur la table du laboratoire montrérent au contraire des cultures dés les onziéme et douziéme jours. Sur gélose, elles atteignirent leur développement complet au dix-septiéme jour. Sur pomme de terre, elles commencèrent à jaunir, puis à grisailler au vingt et unième jour. Sur carotte, les colonies, d'abord distinctes, devinrent gris clair, puis gris foncé, puis noires et confluentes. Elles se développèrent si abondamment qu'elles recouvraient la carotte en douze jours et formaient comme des tourbillons analogues à ceux que produisent les vers marins sur les

sables humides. Au bout de dix-huit à vingt jours, un peu de mousse grisâtre, extrêmement fine, apparut sur le sommet de la culture, en même temps qu'un voile noir, épais d'un demi-millimètre environ, s'étalait à la surface du liquide de macération et de petits flocons noirs s'accumulaient dans le fond du tube. Un ensemencement nouveau fut fait plus discrètement avec une parcelle de cette culture sur deux ou trois points de la surface d'une carotte : on obtint trois colonies identiques dont le développement fut arrêté par le formol au vingt-deuxième jour et que nous fîmes photographier. En même temps, nous ensemençions du sérum, qui donna des colonies à contours rayonnés d'aspect, en certains points, analogues à du givre, légèrement grisâtres, de la gélatine, sur laquelle les colonies furent légèrement acuminées, blanchâtres et munies au centre d'un point noir; de l'empois d'amidon, qui se recouvrit à partir du douzième jour d'un large voile brun noir; de la gélose agaric, où les colonies prirent un aspect grumeleux, blanc grisâtre.

L'identité du parasite, malgré les différences notables dans l'activité, le développement, l'aspect et la pigmentation, fut démontrée de façon évidente, en ensemençant sur la gélose un peu de la culture noire de la carotte, sur carotte un peu de la culture blanche de la gélose; ce deuxième ensemencement donna des résultats plus rapides : aux troisième et quatrième jours, de petites colonies apparurent qui se pigmentèrent sur la carotte et s'étalèrent en traînée blanche sur la gélose.

Toutes ces cultures sont assez profondément enchâssées dans le milieu sur lequel elles ont poussé et qu'elles boursouflent en quelque sorte : une coupe de carotte examinée au microscope montre une pénétration d'un millimètre environ. On y peut voir des filaments et des globules allongés ou arrondis glycogénés pendant les phases de leur développement actif. Sur bouillon, la culture se développe au fond du tube et donne des écheveaux blanchâtres. Sur solution de glucose à 10 p. 100, l'aspect est filamenteux et au fond du vase se dépose une poussière noirâtre. Sur le bouillon de macération de carotte, la culture formait un voile noir et des amas floconneux. Elle fut examinée en couche humide.

Notre malade mourut des suites de sa cirrhose, tandis que se poursuivaient ces recherches. L'autopsie ne permit pas de constater des lésions mycosiques viscérales et l'examen microscopique ne montra dans le liquide péritonéal, dans le foie cirrhosé, aucun parasite. On put mettre à nu une volumineuse poche, grosse comme un œuf de poule au niveau de la face externe de l'avant-bras droit. Incluse dans l'aponévrose même, elle pénétrait dans le muscle long supinateur. Sa paroi était tomenteuse, recouverte d'un enduit caséeux : le pus fut ensemencé et donna sur carotte une belle culture abondante et pigmentée.

Le malade avait peu souffert de ce parasitisme; à aucun moment ne se montra d'élévation thermique. Il était donc vraisemblable que ce champignon était peu toxique et c'est ce que démontra, en effet, l'inoculation aux animaux. L'injection de deux centimètres cubes de bouillon de carotte dans la veine de l'oreille du lapin fit apparaître au trentième jour des nodules hypodermiques des deux oreilles et des abcès testiculaires. Un cobaye fut inoculé sous la peau du ventre et fit un petit abcès induré qui régressa au dix-septième jour sans autre accident ni lésions des viscères. Chez un second, l'inoculation de bouillon de



Fig. 54. — *Foie de cobaye atteint de mycose expérimentale.*
En quatre ou cinq régions le parenchyme est effondré et détruit par les parasites.

carotte détermina la formation du onzième au dix-neuvième jour d'un abcès abdominal de la grosseur d'une noisette, de structure identique à celle de l'abcès de l'homme et rempli de formes globulaires colorables par le Gram. L'abcès ouvert, gratté, se cicatrisa et l'animal fut sacrifié le trentième jour. Le rein, les capsules surrénales, le poumon étaient intacts, mais le foie était rempli de placards blanchâtres, entourés d'une zone congestionnée et d'hémorragies. Au microscope, on pouvait voir la disparition du glycogène dans toute la glande, la dégénérescence graisseuse d'un grand nombre de cellules, la dilacération de zones étendues de l'organe, des lacunes hémorragiques remplies de polynucléaires, au milieu desquelles le violet de gentiane, traité par la méthode de Gram, faisait apparaître de nombreux parasites.

Tel est le résumé de ce cas où, avec M. Loeper, nous faisions connaître un des premiers cas cliniques de la sporotrichose dont nous faisions les premiers l'étude approfondie bactériologique, anatomo-pathologique et expérimentale.

CHAPITRE VII

ÉTUDES SUR LES ARTHRITES PURULENTES.

Les arthrites à gonocoques
(nos 33 et 56).

Les cas, où l'on a pu parvenir à démontrer la présence du gonocoque dans le liquide synovial d'une arthrite blennorragique, se sont multipliés en ces dernières années. Les deux cas que nous avons observés nous paraissent, pourtant, préciser quelques points intéressants.

Dans ces deux cas, l'arthrite ou la périarthrite survinrent au cours de vaginites très peu marquées, qui n'avaient guère, d'abord, attiré l'attention. Dans les deux cas, les examens directs permirent de démontrer que le liquide purulent, prélevé dès le début de la localisation articulaire, contenait de nombreux gonocoques, tandis que, par les ponctions ultérieures, on ne put en déceler. Mais ce sont les cultures qui restent le procédé le plus sensible pour déceler la présence du gonocoque dans un liquide articulaire. C'est ainsi que dans nos deux cas les cultures montraient encore la persistance du gonocoque dans le pus, alors que l'examen direct ne fournissait déjà plus que des résultats négatifs. C'est donc aux cultures que l'on doit surtout s'adresser, pensons-nous, pour établir la présence du gonocoque dans un épanchement articulaire. Sur quels milieux convient-il de faire cette recherche? A côté des milieux les plus favorables, nous croyons qu'il faut faire une place bien spéciale au sang gélosé de Besançon et Griffon, qui donne des colonies très caractéristiques et très abondantes, Si l'on ne possède au moment de la ponction aucun milieu spécial, on pourra, parfois, obtenir de bons résultats en faisant l'examen du pus, après l'avoir laissé séjourner pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés. Mais il convient de signaler l'intérêt des cultures sur la gélose ordinaire, couverte d'une abondante couche de pus; les tubes, capuchonnés et placés à l'étuve sur un plateau incliné, peuvent donner des colonies assez abondantes et très caractéristiques; nous croyons que la présence du pus à la surface de la gélose, en modifiant la composition du milieu de culture

explique le développement du gonocoque en milieux ordinaires. Dans nos recherches, le bouillon additionné d'un tiers de pus s'est montré également fertile. L'examen sur lamelle nous a fourni l'explication de ces faits : les gonocoques étaient groupés en amas, autour des éléments purulents que contenait le bouillon. *Ces faits peuvent, pensons-nous, avoir un interet pratique; ils montrent que la culture du gonocoque, dans les cas où l'on ne peut faire usage des milieux les plus favorables, pourra être tentée sur les milieux ordinaires largement ensemencés et imprégnés de liquide articulaire.*

Les arthrites à pneumocoques
(nos 37 et 77).

Arthrites à pneumocoques du nouveau-né. — C'est surtout chez l'adulte que s'observe l'arthrite purulente à pneumocoque; malgré la grande fréquence des infections pneumococciques chez les enfants, les localisations articulaires du diplocoque de Talamon-Frankel sont presque inconnues chez eux. Sur 32 cas d'arthrite à pneumocoque publiés tant en France qu'à l'étranger, avant 1901, deux seulement se rapportent à des enfants : l'une a trait à un enfant de cinq ans, qui, trois jours après la terminaison d'une pneumonie, fut atteint d'une infection à pneumocoque, localisée aux genoux et aux coudes ; dans l'autre les arthrites, développées chez un enfant de huit ans, restèrent séro-purulentes. Sur 35 cas d'arthrite à pneumocoques relevés par nous, 34 concernent des sujets adultes, dont 28 étaient âgés de plus de trente ans, et 6 de plus de soixante ans. L'arthrite à pneumocoque n'a donc jamais encore été signalée chez le nouveau-né.

L'histoire clinique de ce cas peut être ainsi résumée : l'enfant est né à terme d'une mère bien portante; l'accouchement a été laborieux. L'enfant présentait à sa naissance un bec-de-lièvre avec fissure palatine ; quatre jours après la naissance, on pratique, dans le service d'accouchement, un avivement des bords de la plaie et une suture. L'état général reste bon jusqu'au septième jour ; à ce moment, on remarque un léger suintement purulent au niveau des points de suture ; trois jours après, on enlève les fils, la réunion des bords de la plaie ne s'est pas faite. La plaie reste suppurante pendant neuf jours ; l'enfant maigrit de 200 grammes, il a de la diarrhée et des vomissements; on constate une tuméfaction de son épaule droite ; en trois jours l'articulation devient le siège d'un volumineux épanchement ; l'état général de l'enfant est très grave et, cinq jours après le début des accidents articulaires, l'enfant succombe.

L'autopsie démontra que l'articulation scapulo-humérale était le siège

d'un abondant épanchement purulent ; ni les méninges, ni la plèvre, ni le péricarde, ni l'endocarde n'avaient été frappés par le même processus.

L'examen du pus que contenait l'articulation de l'épaule permit de reconnaître que la suppuration était due au pneumocoque.

L'arthrite à pneumocoque est le plus souvent consécutive à une infection pulmonaire ou broncho-pulmonaire, ce sont du moins ces facteurs que nous retrouvons dans 28 cas sur 32. Or, dans notre cas, l'enfant n'ayant pas présenté de localisation pulmonaire primitive du pneumocoque, deux hypothèses pouvaient être faites : ou l'origine de l'infection était congénitale, il s'agissait d'une transmission de la mère au fœtus ; ou l'origine de l'infection du nouveau-né était dans la plaie suppurante de la lèvre, seule lésion dont il fût atteint. Contre la première hypothèse plaidaient l'intégrité parfaite de la santé de la mère et la longueur de la période de vingt et un jours qui s'écoula entre la naissance de l'enfant et l'apparition de l'arthrite purulente. En faveur de la deuxième hypothèse, on pouvait supposer que le pneumocoque, hôte si fréquent de la bouche, avait pénétré dans l'organisme de l'enfant par la plaie labiale. Cette hypothèse fut confirmée au moment de l'autopsie, car l'examen du pus, qui siégeait encore au niveau de la plaie labiale, permit d'y découvrir le pneumocoque.

Il restait encore à expliquer comment s'était faite la localisation du pneumocoque à l'articulation scapulo-humérale. Lorsque l'arthrite à pneumocoque succède à une pneumonie, on peut concevoir que le pneumocoque, existant dans le sang, puisse venir se localiser, dans une articulation, si celle-ci présente un lieu de moindre résistance. En effet, en analysant 32 cas d'arthrite à pneumocoque, on trouve dans 10 cas une cause déterminante locale : 9 fois un traumatisme direct, 2 fois un rhumatisme articulaire aigu, 4 fois un rhumatisme chronique, 2 fois la goutte saturnine, 7 fois une arthrite aiguë antérieure. Dans notre cas, on ne peut évidemment découvrir aucune affection inflammatoire de l'épaule, antérieure à l'arthrite ; mais il semble que l'on peut invoquer l'action du traumatisme. Nous savons que l'enfant s'était présenté en position occipito-iliaque gauche antérieure ; or, il n'est pas rare, au cours de la période d'expulsion de l'accouchement normal, que l'épaule droite soit traumatisée ; nous savons, d'ailleurs, que l'accouchement fut long et pénible ; il nous est donc permis de supposer, sans affirmer toutefois cette hypothèse, que l'épaule droite du nouveau-né, traumatisée pendant la période d'expulsion, s'est trouvée en état de moindre résistance. Dès lors, toute l'histoire pathologique de notre petit malade paraîtrait s'éclairer : infection d'une plaie buccale, septicémie à pneumocoques, d'autant plus facilement réalisée que l'enfant était un débile dont l'alimentation se faisait difficilement, enfin localisation de l'infection sur une articulation traumatisée.

Arthrites à pneumocoques du vieillard. — Un deuxième cas nous a montré le rôle des accidents inflammatoires chroniques dans la localisation des infections articulaires à pneumocoque. Une femme atteinte, depuis de longues années, d'arthrite sèche du genou contracte une infection pulmonaire à pneumocoque. Au décours de sa maladie éclate brusquement une arthrite purulente de l'articulation malade.

L'autopsie permit de retrouver, à la fois, les lésions récentes de l'arthrite à pneumocoque et les altérations anciennes qui avaient facilité la localisation du processus.

Ces deux faits cliniques possèdent toute la valeur démonstrative d'une expérience de laboratoire : ils donnent une illustration clinique aux recherches expérimentales de Hermann, Kasparek, Gabi, Ausset, Zuber ; ils montrent comment le pneumocoque, introduit dans l'organisme par une effraction des téguments, peut venir se localiser sur une articulation déjà traumatisée.

CHAPITRE VIII

SYSTÈME NERVEUX

Diagnostic des méningites par l'inoculation intramammaire (n° 62).

L'inoculation des produits suspects constitue la plus sûre des méthodes de diagnostic : les lésions de la tuberculose expérimentale sont trop caractéristiques pour qu'on en méconnaisse la nature ; la tuberculose spontanée du cobaye est trop rare pour exposer aux erreurs. Mais l'emploi des procédés classiques impose de longs débats : que l'animal ait été inoculé dans le péritoine, ou sous la peau, il ne doit pas être sacrifié avant la huitième semaine. Aussi, y aurait-il grand avantage à user d'une méthode d'inoculation qui, tout en fournissant des résultats très précoces, permettrait plus tard de vérifier le diagnostic par la constatation des lésions classiques de la tuberculose généralisée. — L'inoculation dans la mamelle de la cobaye en lactation nous a semblé répondre à ces desiderata.

Au Congrès international de médecine de 1900, Nocard faisait connaître ses recherches expérimentales sur la tuberculose mammaire de la vache. Après avoir contaminé le trayon d'une vache par des *cultures pures*, Nocard avait observé l'apparition précoce d'une galactophorite ascendante, bientôt suivie d'infiltration totale de la glande : la mamelle s'était comportée comme un véritable *milieu de culture vivant*. Peu de temps après, nous inoculions à notre tour un *pus* tuberculeux dans la mamelle d'une femelle de cobaye en lactation et nous obtenions des résultats sensiblement analogues à ceux de Nocard. Dès lors, nous pensions que cette méthode d'inoculation pouvait faciliter le diagnostic clinique de la tuberculose ; car la recherche quotidienne des bacilles, dans le lait, permet de suivre, par une sorte de biopsie, l'évolution de l'inoculation et décèle la tuberculose mammaire, dès qu'elle commence à se développer.

On voit d'ailleurs, quelques jours plus tard, la glande devenir volumineuse et les ganglions inguinaux se tuméfier : la mamelle est dès

lors le siége de lésions trés étendues ; trois semaines après, elle s'ulcére et la tuberculose se généralise.

Technique de l'inoculation. — L'inoculation doit être faite dans la glande d'une femelle en pleine lactation, moins de vingt-cinq jours aprés qu'elle a mis bas. A cette période la mamelle est trés volumineuse ; longue de 3 à 4 centimétres, large de 2 centimétres, épaisse de 2 millimétres et demi, elle forme une saillie, qui se trouve située à la partie inférieure de l'abdomen, sur une ligne oblique s'étendant du mamelon à la vulve. Au moment de pratiquer l'inoculation, un aide saisit l'animal horizontalement sur le dos ; d'une main, il applique et immobilise sa téte, de l'autre, il écarte ses fémurs, de manière à présenter la région mammaire à l'opérateur. Celui-ci saisit la glande entre les doigts de la main gauche, et la souléve au-dessus du plan musculaire. Puis il pique l'aréole du mamelon, au niveau et en dedans de celui-ci, avec une aiguille d'acier stérilisée, qu'il fait pénétrer doucement suivant l'axe de l'organe. Il ajuste alors, sur l'aiguille, une seringue stérilisée remplie du liquide suspect, et il pousse lentement le piston ; à mesure que la glande se distend, on retire l'aiguille ; le liquide s'infiltre ainsi dans toute l'étendue du parenchyme, et vient parfois sourdre au niveau du mamelon. La sécrétion lactée ne se tarit pas aussitôt aprés l'inoculation, mais elle devient légérement sanguinolente ; au deuxiéme jour, le lait reprend une teinte d'un blanc bleuâtre, mais il n'est plus sécrété qu'en petite quantité. A partir du quatriéme jour, on n'obtient plus qu'avec peine, par une pression énergique, quelques gouttes d'un liquide jaunâtre et transparent ; vers le vingtiéme jour, ce liquide prend l'apparence d'une matiére caséeuse, jaune et épaisse. C'est du cinquiéme au dixiéme jour que les bacilles commencent à se montrer dans le lait, c'est à partir de ce moment qu'on doit les y rechercher : lorsqu'on veut faire l'examen du lait, on place l'animal sur le dos et on saisit entre les doigts de la main gauche la glande mammaire que l'on exprime fortement : une gouttelette de liquide apparaît au mamelon ; recueillie sur une lame de verre, elle est étalée en un mince frottis. Les préparations sont fixées par l'alcool-éther, colorées par la fuchsine de Ziehl, et enfin différenciées par l'acide nitrique au tiers ; le fond se teinte au bleu de Kuhn. Au cinquième jour, on voit déjà, parfois, quelques bacilles englobés par des macrophages, ou isolés dans l'intervalle des leucocytes, mais quelques jours plus tard, les bacilles se sont multipliés et leur recherche est plus aisée.

L'inoculation dans la mamelle ne comporte aucune cause d'erreur : la glande du cobaye ne renferme à l'état normal aucun bacille acido-résistant et elle ne paraît pas fournir un milieu bien favorable au développement de ceux que l'on pourrait y introduire par l'inoculation.

L'apparition précoce des bacilles tuberculeux dans le lait, la faible

quantité de liquide qu'il suffit d'inoculer pour obtenir un résultat précis, telles sont les conditions qui indiquent l'emploi de l'inoculation intra-mammaire pour le diagnostic de la tuberculose méningée : le tableau suivant résume cinq des cas que nous avons étudiés.

INOCULATION positive dans le lait	MALADIE	RECHERCHE directe des bacilles dans le liquide céphalo-rach.	QUANTITÉ injectée
Au bout de 5 jours.	Méningite de l'adulte avec granulie.	Positive.	VIII gouttes.
Au bout de 8 jours.	Méningite de l'enfant inoculée au 18e jour.	Id.	2 c. c. dans chaque mamelle (1).
Au bout de 8 jours.	Méningite de l'adulte.	Négative.	Id.
Id. (2e animal).	Id.	Id.	Id.
Au bout de 8 jours.	Id.	Id.	Id.
Au bout de 15 jours.	Id.	Id.	2 c. c. dans une mamelle, inoculation du liquide décanté après centrifugation.

(1) Dans les cas où les deux mamelles ont été inoculées, la tuberculose mammaire s'est toujours développée des deux côtés, et les bacilles se sont montrés en même temps dans le lait des deux glandes.

Nous avons eu l'occasion d'employer le même procédé pour le diagnostic de la méningite cérébrospinale à méningocoques.

Le résultat des ponctions, dans ce cas, avait été le suivant : *Première ponction* : polynucléaires ; le liquide ensemencé n'est pas fertile. *Deuxième ponction* : polynucléaires et grands mononucléaires ; quelques rares méningocoques. *Troisième ponction* : lymphocytes. Si le malade se fût présenté, alors seulement, à l'hôpital, on eût pu supposer qu'il était atteint d'une méningite tuberculeuse, et la guérison de sa maladie aurait pu compter à l'actif de la bacillose méningée. Le liquide inoculé à deux cobayes ne donna pas de tuberculose mammaire et fournit une *mammite à méningocoques*.

Dès le troisième jour qui suivit l'inoculation, la mamelle était rouge et tuméfiée, le mamelon laissait sourdre un pus épais d'un jaune verdâtre ; l'examen n'y montrait pas de bacille, mais, épars dans les préparations, les uns libres, les autres englobés dans les leucocytes, de très nombreux méningocoques d'aspect et de réaction caractéristiques ; les ganglions inguinaux étaient volumineux. Cette mammite évolua comme un abcès de la mamelle, fournissant sans cesse par le mamelon un pus épais et riche en méningocoques ; le vingtième jour, la mamelle s'ulcérait en dehors du mamelon et donnait un pus très cohérent qui contenait des colonies pures de méningocoques.

La mamelle du cobaye fournit donc, dans les cas de méningite, un excellent milieu de culture pour le bacille de Koch qui provoque rapidement, le plus souvent en un délai de huit jours, une mammite tuberculeuse ; le bacille, à la suite de l'inoculation d'une faible dose de liquide céphalo-rachidien, se montre d'une façon précoce dans le lait, où sa présence est facile à déceler. L'inoculation de 4 centimètres cubes de liquide, répartis à la dose de 2 centimètres cubes dans chaque mamelle s'est toujours montrée positive. Le méningocoque de Weichselbaum peut également provoquer une mammite, dont l'évolution est toute différente : la présence des microbes dans le lait permet d'en reconnaître facilement la nature.

Méningite cérébro-spinale et otite à pneumocoque (n° 36).

Les relations de voisinage de la cavité cranienne et de la caisse du tympan permettent d'invoquer plusieurs modes d'infection des méninges par les suppurations auriculaires. Le toit de la caisse n'est constitué que par une mince paroi osseuse, souvent perforée ou déhiscente, qui peut être atteinte d'ostéite et de nécrose. Du labyrinthe, l'infection peut gagner l'endocrâne, en suivant les nerfs auditifs. Enfin, le plus fréquemment l'infection suit les capillaires et les veinules qui partent de la cavité suppurante de l'oreille aboutissent au crâne. Dans ce dernier cas, les veines venant se déverser dans le sinus latéral, la méningite peut être précédée d'une thrombo-phlébite du sinus latéral. C'est un cas de ce genre que nous avons eu l'occasion d'observer.

Le malade au cours d'une bonne santé est atteint d'une otite aiguë d'apparence banale ; quarante jours après le début de cette affection, la température s'élève brusquement à 39 degrés, un délire violent éclate, la nuque se raidit, le signe de Kernig apparaît, les vomissements se montrent et la ponction lombaire donne un liquide purulent et verdâtre. Le malade succombe vingt-quatre heures plus tard.

A aucun moment le malade n'a présenté de douleurs spontanées ou provoquées au niveau de l'apophyse mastoïde. La jugulaire au niveau du cou est toujours restée souple.

A l'autopsie, dès l'ouverture du crâne, on constate que la dure-mère est légèrement saillante ; à l'incision s'écoule une notable quantité d'un liquide louche, légèrement ambré. Les méninges sont extrêmement congestionnées ; au niveau de la scissure de Rolando, à gauche, deux placards à bords irréguliers, légèrement saillants, d'une teinte jaune verdâtre, suivent les vaisseaux sylviens, tandis qu'à droite l'exsudat remonte peu sur la convexité. A la base, les lésions sont symétriquement disposées : il existe une nappe purulente très nette dans la région de

l'aqueduc et au-dessus du cervelet. Au niveau du chiasma des nerfs optiques, on trouve un exsudat fibrino-purulent. L'ouverture des ventricules laisse échapper un liquide abondant, présentant les mêmes caractères que le liquide arachnoïdien.

L'examen de la moelle montre les caractères suivants : il existe une nappe purulente, extra-dure-mérienne abondante, jaune verdâtre s'étendant de la 5e dorsale à la 2e lombaire. A l'ouverture de la dure-mère, on voit la moelle plongée dans une couche purulente, plus abondante en arrière qu'en avant et surtout prédominante à la région dorso-lombaire. L'examen du sinus transverse permet de constater que le golfe de la jugulaire et le sinus sur une longueur de 1 centimètre sont franchement purulents et contiennent un liquide crémeux d'un jaune verdâtre; plus haut, il existe, jusqu'au confluent d'Hyérophile, une thrombose pariétale. La caisse du tympan renferme un liquide séro-purulent peu abondant. Le temporal étant enlevé, on fait des coupes horizontales qui montrent la mastoïde tout entière convertie en une vaste cavité formée par l'antre, la caisse et les cellules postérieures; la gouttière sigmoïde est cariée, mais il n'y a pas d'effraction osseuse; enfin, ce qui explique le peu de réaction extérieure de cette mastoïdite, la corticale est très épaisse et éburnée.

L'*examen bactériologique* du pus auriculaire a fourni par les cultures et les inoculations des pneumocoques typiques. Le liquide de la ponction rachidienne a présenté, à l'examen sur lamelle, quelques diplocoques encapsulés, mais surtout de nombreuses chaînettes qui ressemblaient au microorganisme de Bonome. En réalité, il s'agissait de pneumocoque, car l'inoculation de la souris a donné des figures typiques de pneumocoque encapsulé.

Les névrites périphériques observées sur les sujets ayant séjourné au Congo
(n° 147).

Nous avons, depuis quelques années, observé cinq cas de névrite périphérique chez des sujets ayant séjourné au Congo français; la coexistence de troubles moteurs et d'accidents cardio-pulmonaires aurait dû faire admettre sans hésitation le diagnostic de béribéri, si la constatation d'autres symptômes d'allure spéciale n'imposait quelque réserve. Chez quatre de nos cinq malades, le début de l'affection fut précédé d'accès fébriles qui résistèrent à la quinine : dans les deux premiers cas, la fièvre fut élevée et dura de trois à cinq jours; dans le troisième et le quatrième, la fièvre fut légère; c'est au cours de ces symptômes initiaux que survinrent les troubles moteurs en même temps que des

vomissements et des vertiges. Chez un de nos sujets, pendant le deuxième mois de l'affection, alors que les névrites périphériques étaient déjà apparues, se produisit un ptosis bilatéral qui persista pendant quatre jours. Dans un autre cas, dès le premier mois de la maladie, se montrèrent presque chaque jour des crampes violentes occupant les muscles de la jambe, de la cuisse et même l'abdomen; les crampes de la paroi abdominale persistèrent pendant plus de six mois. Les troubles de la sensibilité ne purent être étudiés avec soin que chez deux sujets : chez eux, au niveau du pied, de la jambe et de la cuisse, la distribution des zones d'anesthésie affectait une disposition radiculaire. Deux de nos patients présentèrent un signe de Kernig très marqué; chez l'un d'eux, ce symptôme subsistait encore huit mois après le début de la maladie. L'examen du liquide céphalo-rachidien, pratiqué dans deux cas, montra une leucocytose mononucléaire qui, sans être intense, était très nette. Enfin, chez un de nos sujets apparut, à plusieurs reprises, une éruption d'un type spécial : à la face dorsale des deux mains, dans le premier espace intermétacarpien, se groupèrent des éléments papuleux, à bords irréguliers, colorés en un rouge violacé, ne s'effaçant pas à la pression et possédant un diamètre de 4 à 6 millimètres.

Tous ces cas de névrite périphérique suivirent une évolution à peu près analogue. Les troubles moteurs des membres inférieurs augmentèrent rapidement dans le cours des deux premiers mois, pour diminuer à partir de ce moment et disparaître vers le quatrième mois; les névrites des membres supérieurs, parfois absentes, restèrent toujours peu accentuées; les atrophies musculaires furent peu intenses, atteignirent la région antéro-externe de la jambe, mais furent surtout marquées à la face antérieure de la cuisse, elles ne s'accompagnèrent pas de réaction de dégénérescence. Les réflexes rotuliens et achilléens reparurent très lentement ou n'existaient pas encore, lorsque nous perdîmes de vue les malades plus de six mois après le début de leur affection. Les œdèmes ne furent notés que dans deux cas, ils survinrent vers le deuxième mois de la maladie, furent très intenses, mais ne persistèrent que pendant huit à neuf semaines; la dilatation du cœur avec œdème pulmonaire et dyspnée se montra, au contraire, très durable et existait encore avec la tachycardie plus de six mois après le début de la maladie.

Quel diagnostic convient-il de porter en présence de cas de ce genre? L'association des symptômes de névrite périphérique aux signes cardio-pulmonaires semble, à première vue, imposer l'idée d'un béribéri, mais la disposition radiculaire des troubles sensitifs et les signes d'irritation méningée s'élèvent contre ce diagnostic; nous ne pouvons admettre l'idée ni d'une névrite paludéenne, ni d'une névrite alcoolique, ni d'une névrite tuberculeuse. Ces observations restent donc des faits d'attente.

Paralysie du voile du palais chez un tuberculeux (n° 55).

Chez un sujet iademne de toute syphilis, mais atteint d'une tuberculose avancée, survient brusquement une paralysie unilatérale du voile du palais. Le malade s'aperçoit rapidement que le timbre de sa voix se modifie, devient nasonnée, qu'il articule mal certains mots; à diverses reprises, il a eu de la difficulté à avaler et a rejeté des liquides par le nez. Lorsqu'on lui fait ouvrir la bouche, on ne constate aucune lésion superficielle du voile du palais; mais si l'orgaae se contracte, la luette se dévie à droite, et la moitié gauche du voile reste inerte; l'exploration de la sensibilité fait reconnaître une diminution trés marquée du côté gauche. Dans les jours suivants, la prononciatioa devient de plus en plus difficile, la déglutition des liquides est des plus pénibles, mais le malade, en avalant lentement, peut déglutir des particules solides. L'examen est fait par M. Bonnier, qui constate unc parésie très nette de la moitié gauche du voile du palais, caractérisée au point de vue fonctionnel par une altération trés notable dans l'articulation des nasales, et par le rejet par le nez des liquides déglutis rapidement. Lorsque l'on fait contracter le voile, la moitié gauche suit passivement les mouvements de la moitié droite, il n'y a pas de trouble auriculaire. Le diagnostic est : paralysie du péristaphylin externe et du palatostaphylin, paralysie de l'appareil moteur gauche.

Chez ce malade tuberculeux cachectique, quelle pouvait être l'origine de cette paralysie du voile? Il ne présentait aucun stigmate de syphilis, il n'avait aucun symptôme de tabes, ses urines ne renfermaient pas et n'avaient jamais renfermé de sucre. Nous portâmes, avec Crouzon, le diagnostic de névrite périphérique d'origine tuberculeuse.

Les événements ultérieurs devaient compliquer ce diagnostic. Le voile du palais était sec et livide, et la luette au début ne présentait aucune modification apparente, mais dix jours aprés le début de la paralysie, on voit survenir une légére tuméfaction violacée aa-dessus de l'amygdale gauche; quelques jours après, on rencontre à ce niveau une petite anfractuosité, limitée par des bords amincis et décollés; cette ulcération, qui présente un diamètre de 5 millimètres environ, montre un fond tomenteux et semé de débris jaunâtres.

Cette lésion est une ulcération tuberculeuse d'aspect typique. Elle reste identique pendant un mois, jusqu'à la mort du malade. Pendant toute cette période, la paralysie du voile ne s'est pas améliorée, la prononciation, la déglutition, l'inaptitude fonctionnelle sont restées les mêmes.

L'*autopsie* du malade coafirma la aature tuberculeuse des lésions.

Nous nous sommes donc trouvés en présence d'une paralysie unilaté-

rale du voile du palais survenue chez un tuberculeux. Pendant quelques jours, nous avons pu croire qu'il s'agissait là d'une névrite périphérique tuberculeuse semblable aux névrites périphériques des membres ou encore aux névrites périphériques plus limitées, celles du larynx par exemple, qui sont bien connues. Il nous suffira de rappeler la description qu'en a faite le professeur Dieulafoy, de rappeler le cas de paralysie dissociée du moteur oculaire commun observée par lui chez un tuberculeux de l'hôpital Necker et de mentionner les travaux de Pitres et Vaillard et de Giraudeau.

Mais l'apparition d'une ulcération pharyngée, située du même côté que la paralysie, quinze jours après le début de celle-ci, faisait différer notre observation des cas dont nous la rapprochions. S'agissait-il d'un trouble fonctionnel mécanique ; une simple lésion tuberculeuse superficielle pouvait-elle nous expliquer une paralysie unilatérale et homologue du voile du palais précédant de quinze jours la destruction de la muqueuse? Nous ne le croyons pas qu'il soit possible de soutenir cette opinion ; nous connaissons bien, en effet, le cas où un œdème très marqué du voile du palais et de la luette est susceptible d'amener une parésie fonctionnelle du voile; mais alors l'œdème est volumineux, la luette est infiltrée, et le simple examen permet de comprendre le trouble fonctionnel. Chez notre malade, avant l'apparition de l'ulcération, le voile du palais un peu sec et rougeâtre ne présentait pas de trace d'œdème. L'impotence fonctionnelle du voile n'a donc pas été d'origine mécanique.

La lésion tuberculeuse peut-elle avoir été par voisinage, alors même qu'elle était minime et ignorée, l'origine d'une lésion nerveuse? Aucun fait de ce genre n'est connu dans la tuberculose ; mais il en existe dans la diphtérie, où Babonneix et Aubertin ont observé des paralysies unilatérales consécutives à des angines unilatérales. Nous nous demandons si nous n'avons pas eu affaire à une association analogue à celle-ci.

Nous croyons, en résumé, pouvoir affirmer que l'évolution de l'ulcération et de la paralysie ont été liées l'une à l'autre : il s'agit, chez un tuberculeux, d'une paralysie unilatérale du voile du palais par névrite périphérique qui a précédé et accompagné une ulcération tuberculeuse siégeant du même côté.

Un cas de chorée de l'adulte
(n° 53).

Dans ce travail, après avoir décrit avec Crouzon, un cas de chorée de de l'adulte, nous discutons longuement le diagnostic de l'affection et nous essayons d'en préciser le pronostic et la marche.

Syndrome et maladie de Bonnier
(n° 52).

L'observation que nous avons publiée comporte une série de symptômes qui se rangent sur trois plans. Tout d'abord l'ictus, sous la forme du syndrome décrit récemment par Pierre Bonnier et attribué par lui à la réaction propre du noyau de Deiters. « Vertiges avec troubles oculo-moteurs et douleurs dans le domaine du trijumeau, dérobement partiel ou total de l'appareil de sustentation, irradiations vers les centres de la neuvième et de la dixième paire, troubles auditifs. » Au second plan, le fond sur lequel se détache ordinairement ce syndrome, c'est-à-dire un état bulbaire manifesté par des troubles des centres de la nutrition générale, de l'hydratation générale, ou des centres de la circulation, de la respiration, de l'urination, polyurie, glycosurie, etc. Au troisième plan, l'hystérie.

Le syndrome de Bonnier a été défini par lui dans une série de notes. Il a montré que ce syndrome se détachait nettement d'un ensemble de troubles bulbaires appartenant à la région latérale du bulbe desservie par les artères radiculaires de ce niveau, et c'est à cet ensemble de troubles bulbaires associés que nous proposons de donner le nom de maladie de Bonnier : comprenant le syndrome en question, sur son fond de polyurie ou de glycosurie, d'amaigrissement et d'asthénie musculaire, de troubles vaso-moteurs, etc.; le tout associant un bouquet de réactions nucléaires topographiquement définies dans la région latérale du bulbe irriguée par les artères radiculaires.

La physionomie assez régulière de cette affection nous porterait à admettre une prédisposition de cette région à l'apoplexie et au ramollissement due sans doute à une susceptibilité particulière, aux défaillances vasculaires; et rien ne s'oppose, en effet, *a priori*, à ce qu'il y ait là une artère du diabète, comme il y a plus haut une artère de l'apoplexie d'une fragilité spéciale.

Analysons ces divers symptômes chez notre malade.

Vertige. — Ce malade a présenté le vertige bulbaire simple, sans la *sensation vertigineuse*, qui est cérébrale et n'est que l'image consciente du désarroi labyrinthique, périphérique ou bulbaire, sous-jacent. De même il n'a jamais eu le signe de Romberg, ce qui montre que le centre cortical des attitudes, qui régit l'équilibration volontaire, ne prend aucune part au trouble vertigineux. Ceci permet de reconnaître que la lésion labyrinthique n'est pas périphérique, — car le cerveau serait alors aussi mal informé que le bulbe, — ni cérébrale, et que le trouble n'atteint même qu'une partie des centres labyrinthiques bulbaires, les voies labyrintho-bulbo-corticales restant libres, tandis que les bulbo-

cérébelleuses, et précisément celles du domaine du noyau de Deiters, sont touchées.

Dérobement. — Au moment de la crise, la suppression brusque de la tonicité labyrintho-cérébelleuse détermine la faillite de la muscularité de sustentation. Le malade tombe à gauche, au lieu de s'effondrer; il a donc plutôt le dérobement hémiplégique gauche que le paraplégique, et comme l'a indiqué Bonnier, ce n'est pas un phénomène de latéropulsion, mais de défaillance unilatérale. Remarquons que chez ce malade le dérobement est douloureux, et qu'à côté de l'ictus à forme hémiplégique, il subsiste un affaiblissement douloureux de tout le membre inférieur des deux côtés. Il y a là une sorte de parallélisme entre les phénomènes sensitifs et moteurs, qui relève avant tout de la topographie bulbo-médullaire : névralgies du trijumeau accompagnant les troubles labyrinthiques et oculo-moteurs, névralgie bracchiale de l'angine de poitrine, et ici douleur du membre paraplégié par défaillance systématique.

Troubles oculo-moteurs réflexes. — On sait que Bonnier a, à de nombreuses reprises, insisté sur l'origine si fréquemment labyrinthique des troubles oculo-moteurs. Chez notre malade, le vacillement des objets s'explique par le tremblement de l'œil; la fuite des objets à gauche s'explique par le nystagmus. L'irritation du noyau de Deiters gauche se propage directement à l'appareil de la sixième paire et de la troisième, qui fait dévier spasmodiquement le regard à gauche; puis la décharge cesse et le regard revient, plus lentement, de gauche à droite, et c'est pendant ce retour de gauche à droite que le malade a le temps de voir les objets passer de droite à gauche, en sens inverse. Puis une nouvelle déviation brusque du regard à gauche rejette les objets brusquement à droite, et la répétition de ces deux phases successives, l'une ei brusque que la vue se fait mal, l'autre plus lente pendant laquelle l'œil voit couler les objets vers l'oreille malade, donne la sensation d'un écoulement continu des mêmes objets dans le même sens.

Phénomènes auditifs. — Le bruit entendu à gauche pendant la crise, si fréquent dans la forme type de maladie de Ménière, s'explique dans cette dernière par l'apoplexie des cavités labyrinthiques; quand il s'agit du trouble bulbaire, il nous force à invoquer les rapports topographiques bien connus qui relient le noyau de Deitere et ses environs au parcours des fibres auditives provenant de la racine cochléaire.

Etat nauséeux. — Cet état paraît avoir manqué au début de la maladie, mais il s'est installé peu après et même sous forme de crise

Soif. — Ce phénomène de soif ardente, si net chez notre malade, a ici indiscutablement la valeur d'une réaction nucléaire par sa soudaineté et son intensité. Le malade a été littéralement frappé de soif, en dehors de toute déshydratation générale, comme il eût été frappé de suffocation, de peur, d'oppression, comme d'autres ont une anorexie paroxys-

tique qui s'oppose à ce qu'ils absorbent même le moindre remède. La sécheresse brûlante des lèvres, de la bouche et de la gorge est un phénomène de même centre, mais n'est pas la cause de la soif, car celle-ci ne disparaît pas pendant que le malade s'abreuve. Le malade eut dans la suite des crises de faim.

Anxiété. — L'anxiété, l'oppression respiratoire et la constriction thoracique, c'est-à-dire l'affre pulmonaire, l'affre cardiaque, l'affre générale, n'ont pas manqué chez ce malade et sont des phénomènes de même ordre que la constriction, la sécheresse du pharynx et de la bouche, relevant de la sensibilité des neuvième et dixième paires. Cette anxiété est bulbaire, comme la soif et le vertige; mais elle a, ainsi que la soif, sa représentation corticale, laquelle, dans notre cas, manquait au trouble vertigineux. C'est l'irritation directe des centres sensitifs bulbaires vago-glosso-pharyngiens, la plus élevée et la plus générale des affres qui s'étagent à ce niveau et sont respectivement associées à divers troubles viscéraux, et que Bonnier a analysées. C'est *l'anxiété paroxystique* de Brissaud, apparaissant ici comme symptôme d'irradiation au lieu d'être le pivot du syndrome.

A cette région appartiennent aussi les *troubles vaso-moteurs.* A chaque crise le malade et ses voisins remarquèrent que chez lui la peau de la face, du cou et des bras rougissait fortement, comme dans une grande émotion; cette rougeur a aussi persisté sensiblement en dehors des paroxysmes et ira en se précisant avec l'évolution de la maladie, se compliquant bientôt d'infiltration et d'œdème au point de donner l'aspect défini d'un érysipèle. Il eut aussi, à plusieurs reprises, de véritables crises de sueurs nocturnes.

Douleurs. — Les connexions décrites par Probst entre le noyau de Deiters et la racine sensitive du trijumeau expliquent les douleurs de la région péri-orbitaire et orbito-temporale que chaque crise ramenait chez notre malade, et qui sont survenues depuis à plusieurs reprises, indépendamment de tout trouble oculo-moteur. D'ailleurs, la racine sensitive du trijumeau est voisine du noyau de Deiters.

Nous savons, d'autre part, que l'*amaigrissement* si rapide, de 20 kilogrammes en un mois, chez un malade qui garde un bon appétit, sans aucun trouble digestif, sans glycosurie, sans azoturie, ni phosphaturie, ne peut s'expliquer que par un phénomène nucléaire, comme dans la maladie de Basedow, et la plupart des diabètes. Cette région du bulbe, à côté des centres d'hydratation générale, de respiration générale et de circulation, renferme indubitablement des centres de nutrition générale, qui peuvent être frappés avec la même soudaineté que les autres centres bulbaires voisins (vertige, anxiété, soif, oppression, etc.).

La *polyurie* a, elle aussi, son centre dans la partie inféro-latérale du bulbe.

Quant aux crises de *contracture* non douloureuse des doigts en opposition, qui ont accompagné les crises vertigineuses, il semble qu'il faille, avec Bonnier, les rapporter soit à des irradiations vers les noyaux d'appropriation motrice de la protubérance, soit à une irritation directe de fibres motrices symétrique au niveau de leur entrecroisement.

L'asthénie musculaire s'explique aussi par les troubles d'une région que traversent les faisceaux de Gowers, cérébelleux directs, et les voies labyrintho-cérébelleuses, qui toutes portent vers le cervelet la base centripète de la tonicité pour le maintien des attitudes segmentaires et totales.

Les troubles vaso-moteurs, dus aux phénomènes bulbaires, nous expliquent non seulement les crises d'*injection* de la face, du cou et des bras, mais aussi celles des conjonctives, le saignement des gencives. Devons-nous aussi, avec Bonnier, y voir la cause des amnésies paroxystiques et des impulsions maladives qu'il eut à la fin de son séjour à l'hôpital? y a-t-il quelque raison de ne pas admettre que le bulbe règle aussi bien la circulation encéphalique que la céphalique et que le cerveau se congestionne et s'anémie par places comme les téguments, quand le fonctionnement du centre distributeur bulbaire est altéré?

De son côté, l'hystérie est apparue pour la première fois chez notre malade à la suite d'un ictus oculaire. il y a longtemps. Elle s'est montrée de nouveau à l'occasion d'un des petits ictus bulbaires, et s'est installée silencieusement entre deux examens. Elle est donc ici, comme d'ordinaire, effet plutôt que cause de la maladie que nous avons observée.

Quant à localiser le siège du ramollissement chez ce malade, nous ne pouvons le faire que par analogie avec le cas autopsié publié par Bonnier, et aussi par l'étude des symptômes. La soif, l'amaigrissement, l'asthénie, la polyurie sont des troubles qui paraissent avoir été fixés par une lésion durable au niveau de la partie inférieure du bulbe, tandis que les autres phénomènes, paroxystiques ou passagers, semblent dus à des irradiations de noyau à noyau apparues au moment des ictus, mais sans altération définitive.

CHAPITRE IX

DIABÈTE

Diabète expérimental et diabète humain
(n° 10).

Dans ce travail, fait en collaboration avec M. Mathieu, nous avons entrepris de résumer l'ensemble des recherches qui étaient poursuivies à cette époque (1898) sur l'étude expérimentale du diabète, et nous avons essayé de voir si ces données étaient d'accord avec les résultats de l'observation clinique.

Evolution normale des hydrates de carbone dans l'organisme. — Dans un premier chapitre, nous avons résumé les recherches consacrées à la formation du sucre aux dépens des hydrates de carbone de l'alimentation, et nous avons analysé les études consacrées à l'évolution physiologique de la lactose, du glucose, de la saccharose, de la lévulose. Dans un deuxième chapitre, nous avons analysé les travaux qui démontrent que les substances grasses peuvent déterminer une production de sucre. Les deux derniers chapitres ont été consacrés à l'étude de la régulation du sucre dans l'organisme par le foie et le pancréas, et à l'utilisation du sucre par les tissus.

Passage du sucre dans les urines. — Le premier chapitre est consacré aux diabètes expérimentaux déterminés par les lésions nerveuses ou par l'ingestion exagérée de substances sucrées. Le deuxième chapitre envisage la glucosurie phloridzique et analyse les recherches sur le diabète pancréatique.

Théories pathogéniques du diabète. — Dans cette dernière partie de notre travail nous avons résumé et fait l'analyse critique des diverses théories proposées pour expliquer l'apparition du diabète : théorie de l'hyperproduction et théorie de la non-utilisation du sucre. Ces théories sont-elles d'accord avec l'expérimentation physiologique ?

Le diabète par extirpation du pancréas et le diabète maigre de l'homme sont-ils identiques par leur cause anatomique, aussi bien que par leurs symptômes ? Il est impossible de le soutenir. En effet, dans un certain nombre de cas, on n'a trouvé aucune lésion appréciable du pancréas

chez des sujets qui avaient manifestement présenté tout l'ensemble symptomatique du diabète maigre. D'autre part, dans les cas même où les lésions pancréatiques étaient le plus accusées, on n'a jamais trouvé une destruction complète de la glande. Or, l'expérimentation nous a appris que cette destruction complète est nécessaire pour que le diabète apparaisse chez les animaux. Pourquoi cette contradiction? C'est que sans doute la lésion du pancréas n'est pas le seul facteur qui intervienne dans la genèse du diabète maigre de l'homme; il faut tenir compte aussi de la diminution de la vitalité générale des tissus, et plus particulièrement des propriétés glycolytiques des éléments cellulaires.

Dans le diabète gras, ce qui prédomine, c'est la viciation générale de la nutrition. Le diabète gras se fait en quelque sorte en plusieurs étapes : dans une première, les hydrates de carbone non utilisés se transforment en graisse dont la réserve s'accumule dans l'organisme; plus tard, une certaine partie du sucre non utilisé passe dans l'urine à la suite d'excès dans l'ingestion des amylacés et des féculents; plus tard encore la glycosurie devient permanente, la capacité glycolytique des cellules ayant diminué. Si cette capacité tombe à un niveau trop bas, l'ensemble symptomatique du diabète maigre peut s'établir, sans qu'il y ait cependant de lésions pancréatiques. Si celles-ci se sont produites, le diabète maigre n'en succédera que plus facilement et plus rapidement au diabète gras.

On peut concevoir d'autre part que la lésion du pancréas puisse être le phénomène initial ; le diabète maigre n'en est la conséquence que si la destruction de la glande est suffisamment étendue ou que s'il survient, préexiste, ou se surajoute un abaissement de l'activité nutritive et du pouvoir glycolytique de l'organisme.

Recherches sur l'indice opsonique dans le diabète sucré (n° 130).

On considère, en général, que c'est à l'hyperglycémie qu'il convient d'attribuer la fréquence des processus suppuratifs ou infectieux qui viennent si souvent compliquer l'évolution du diabète sucré.

Quelle que soit la valeur d'une telle hypothèse, *il nous a semblé qu'il y avait lieu de se demander si le sérum des sujets atteints de diabète sucré conservait ses propriétés opsonisantes normales.*

I. Diabète constaté depuis six mois; dernière analyse, 95 grammes de sucre en 24 h.; pas de complications.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez la malade	0,45
— — —	chez le sujet normal. . .	2 »
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez la malade	0,3
— — —	chez le sujet normal. . .	3,1

II. Diabète constaté depuis plusieurs années; dernière analyse, 75 grammes de sucre en 24 h.; albumine, 2 gr. 40 par litre; cataracte double; aucune autre complication n'existe.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez le malade	0,38
— — —	chez le sujet normal. . .	2,5
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez le malade	0,44
— — —	chez le sujet normal. . .	2,2

III. Diabète constaté depuis un an; dernière analyse, 165 grammes de sucre en 24 h.; pas de complication.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez le malade	0,29
— — —	chez le sujet normal. . .	3,3
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez le malade	0,46
— — —	chez le sujet normal. . .	2,1

IV. Diabète constaté depuis plusieurs années; dernière analyse, 80 grammes de sucre en 24 h.; traces d'albumine; aucune complication n'existe en dehors d'une cataracte double.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez le malade	0,31
— — —	chez le sujet normal . .	3,1
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez le malade	0,45
— — —	chez le sujet normal. . .	2,1

V. Diabète traumatique, constaté depuis un an; dernière analyse, 24 grammes de sucre en 24 h.; il n'existe pas de complication.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez le malade	0,53
— — —	chez le sujet normal. . .	1,8
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez le malade	0,88
— — —	chez le sujet normal. . .	1,1

VI. Diabète constaté depuis trois ans; le malade a eu jusqu'à 112 grammes de sucre en 24 h.; actuellement, sous l'influence d'un régime sévère, le sucre a disparu. Tuberculose pulmonaire.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez le malade	0,52
— — —	chez le sujet normal. . .	1,9
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez le malade	0,4
— — —	chez le sujet normal. . .	2 »

VII. Diabète constaté depuis plusieurs années. La série des analyses faites depuis un an montre des variations de sucre de 0 à 8 grammes par 24 h. La veille et le jour de l'examen, la malade n'avait pas de sucre; aucune complication n'existe en dehors d'une cataracte double.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez la malade	0,44
— — —	chez le sujet normal. . .	2,2
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez la malade	0,61
— — —	chez le sujet normal. . .	1,5

VIII. Diabète constaté depuis 8 ans; dernière analyse, 74 gr. 25 de sucre en 24 h.; cirrhose ancienne du foie, cancer de l'estomac, cachexie très marquée; aucune autre complication n'existe.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez la malade	0,25
— — —	chez le sujet normal. . .	3,5
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez la malade	0,43
— — —	chez le sujet normal. . .	2,2

IX. Diabète constaté depuis 19 ans; dernière analyse, 89 grammes de sucre en 24 h.; aucune complication n'existe en dehors d'une cataracte simple.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez la malade	0,61
— — —	chez le sujet normal. . .	1,3
Indice opsonique, pour le staphylocoque,	chez la malade	1,04
— — —	chez le sujet normal. . .	0,95

X. Diabète constaté depuis 2 ans; dernière analyse, 52 grammes de sucre en 24 h.; aucune complication n'existe en dehors d'une cataracte double.

Indice opsonique, pour le bacille d'Eberth,	chez la malade	0,53
— — —	chez le sujet normal. . .	1,9

Neuf de nos malades présentaient donc un abaissement de leur indice opsonique. Dans un seul cas, l'indice opsonique s'est montré assez proche de l'indice opsonique normal (IX), du moins pour le staphylocoque.

Il n'y a pas de parallélisme entre l'abaissement de l'indice opsonique et l'intensité de la glycosurie : dans deux de nos cas, l'indice opsonique restait très faible, alors que le sucre avait disparu.

Quelle que soit la netteté des résultats obtenus pour nos dix malades, nous ne prétendons pas, pourtant, affirmer que l'indice opsonique soit toujours abaissé chez tous les diabétiques. Les formes du diabète sucré sont trop nombreuses pour que l'on puisse avancer *a priori* une pareille proposition. Il nous suffira d'avoir démontré tout l'intérêt qui s'attache à l'étude d'une telle question.

CHAPITRE X

PATHOGÉNIE DES TUMEURS

(Nos 108, 109, 121, 128, 144).

Nous avons consacré une série de travaux à l'étude de la pathogénie des tumeurs. Les tumeurs du placenta nous ont semblé fournir un remarquable objet d'étude en raison des conditions mêmes de leur développement. La grossesse normale donne lieu dans l'organisme de la mère à de véritables greffes épithéliales qui, après s'être insinuées dans le tissu conjonctif décidual et même dans les vaisseaux sanguins, subissent une régression rapide : quels sont les caractères qui séparent cette évolution normale et physiologique des productions néoplasiques infectantes et progressives connues sous le nom de déciduome?

La grossesse détermine une invasion plasmodiale des tissus maternels. Nous avons pu établir qu'à l'état normal les parois utérines sont infiltrées de nombreux éléments cellulaires caractéristiques dans lesquels il est facile de reconnaître des éléments d'origine fœtale : ces éléments sont anguleux, munis de nombreux prolongements, leur protoplasma très réfringent présente une légère affinité pour les colorants basiques; l'hématéine lui donne une coloration violacée et terne, sous l'action du picro-carmin il prend un aspect brillant et une teinte d'un jaune rosâtre. Chaque cellule est pourvue ordinairement de plusieurs noyaux volumineux, tassés, rétractés, irréguliers, munis d'un réseau chromatinien très riche et très dense. On peut aisément préciser la répartition de ces cellules plasmodiales. Semées sans ordre apparent dans les couches de la caduque, elles pénètrent isolément dans les couches musculaires de l'utérus, s'insinuent, peu à peu, dans les espaces interstitiels du tissu conjonctif péri-musculaire, et viennent se fixer, enfin, dans l'intervalle des faisceaux et des fibres musculaires. Les cellules plasmodiales ne sont pas également abondantes au niveau des diverses couches musculaires de l'utérus : on peut établir que leur nombre diminue, à mesure que l'on s'éloigne de la caduque sérotine. Cette migration, d'allure si spéciale, s'effectue sans déterminer jamais aucune manifestation réactionnelle du tissu utérin : on ne rencontre,

au voisinage des cellules plasmodiales, aucune hémorragie, aucun exsudat fibrineux, aucun afflux leucocytaire, et les cellules plasmodiales ne déterminent aucune lésion dégénérative spéciale des faisceaux musculaires, qui entrent en contact avec elles. Il n'est pas rare de voir les cellules plasmodiales se loger dans la paroi même des vaisseaux san-

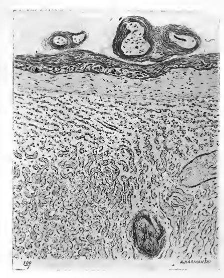


Fig. 52. — *Angiome du placenta.*

guins, mais il ne nous a pas encore été donné de démontrer, d'une façon formelle, leur pénétration dans le courant circulatoire. Sous l'influence de ces éléments, véritables parasites, qui s'accumulent sous leur endothélium, les parois veineuses, d'ailleurs, subissent des altérations manifestes.

La présence dans les tissus maternels d'éléments migrateurs d'origine fœtale, leur greffe dans le tissu musculaire utérin constituent un remarquable exemple de *parasitisme cellulaire physiologique.*

Angiome. — Les tumeurs bénignes du placenta forment un groupe bien isolé et doivent être considérées comme une simple *malformation mésodermique*. Leur tissu est composé par une série de capillaires gorgés de sang et disposés côte à côte. La plupart de ces vaisseaux de dimensions à peu près égales, présentent un diamètre supérieur à celui d'un capillaire villositaire ordinaire; leurs dimensions varient entre 18 et 20 μ, mais par place on peut voir de fins vaisseaux, de 5 μ de large et de véritables lacs sanguins de 180 à 200 μ. La disposition de la tumeur est homogène. La plupart des vaisseaux qui la composent présentent un endothélium très net à noyaux volumineux; au-dessous de cette couche cellulaire, on distingue une mince tunique conjonctive, dont les fibrilles se continuent avec celles du stroma tumoral. Au pourtour des vaisseaux plus volumineux, se condense une véritable paroi conjonctive dont l'épaisseur atteint 3 à 4 μ. Quant aux gros vaisseaux, ils possèdent une structure tout à fait comparable à celle que l'on rencontre dans l'axe conjonctif d'une villosité placentaire ordinaire. Le tissu de la tumeur ressemble donc à une villosité dont les capillaires sanguins se seraient dilatés et se seraient multipliés à l'extrême, tandis que les gros vaisseaux ne tiendraient qu'une petite place dans la masse ainsi constituée. Sur les bords de l'angiome, on ne retrouve aucune trace des formations ectodermiques de la villosité normale, mais l'angiome est entouré d'une sorte d'infarctus périphérique analogue à ceux que l'on rencontre aux pourtours des noyaux rouges : il est formé de villosités atrophiées reliées par des ponts fibrineux et par des cellules de Langhans hypertrophiées et conglomérées entre elles. L'angiome peut subir une nécrose fibrinoïde totale.

Môle hydatiforme. — La grossesse normale se comporte à l'égard des tissus maternels comme un parasite physiologique, déterminant un envahissement passager du muscle utérin par des éléments cellulaires qui ne sont ni monstrueux ni susceptibles de proliférer. La môle hydatiforme présente un degré de malignité plus élevé : elle est *envahissante et monstrueuse, mais ne prolifère pas dans les tissus de la mère.* Elle envahit à la fois les tissus du fœtus et ceux de la mère.

Les cellules intravillositaires restent parfois en connexion avec la couche ectodermique et forment des prolongements anguleux de la couche de Langhans : leur protoplasme est, alors, pâle, et leurs noyaux se montrent clairs, comme ceux des éléments langhansiens. Plus souvent, les cellules intravillositaires sont nettement séparées de la couche de Langhans et prennent l'aspect des cellules individualisées du plasmode. Arrondies ou ovalaires, elles sont pourvues d'un protoplasma réfringent, homogène et rarement vacuolisé. D'ordinaire, elles ne possèdent qu'un seul noyau volumineux et riche en chromatine; parfois, ce noyau est bourgeonnant ou même se subdivise en plusieurs

noyaux secondaires. Ces cellules peuvent rester isolées, mais souvent deux ou trois d'entre elles se groupent en amas ou se disposent en séries linéaires. Les cellules plasmodiales intravillositaires peuvent demeurer enclavées dans le tissu conjonctif et y subir la dégénérescence fibrinoïde; quelquefois aussi elles poursuivent leur chemin dans l'axe villositaire et viennent tomber dans les lacs intravésiculaires; elles y prennent l'aspect de grosses cellules arrondies, plus rarement elles s'y transforment en bourgeons plasmodiaux. Les cellules intravillositaires ne paraissent pas aptes à se multiplier; quelquefois, pourtant, on voit se constituer à la périphérie des villosités de véritables alvéoles arrondies où s'entassent des cellules langhansiennes et plasmodiales.

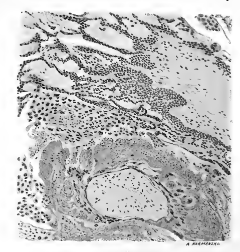


Fig. 53. — *Végétations plasmodiales.*

Il est facile d'étudier la façon dont les cellules môlaires pénètrent dans la caduque. Tantôt elles naissent de la surface d'une vésicule qui s'est rapprochée de la membrane déciduale, tantôt elles partent des cellules plasmodiales individualisées qui sont venues, çà et là, se disposer à la surface de la couche de Nitabuch. Tandis que dans un

placenta normal les cellules de l'ectoderme villositaire se glissent dans la caduque en profitant des solutions de continuité de la couche fibrineuse qui la recouvre, les cellules plasmodiales môlaires se frayent un chemin, à l'emporte-pièce, dans la couche déciduale superficielle. Viennent-elles à rencontrer, sur leur passage, une villosité incluse dans la caduque, elles la traversent de part en part et forment de nombreuses colonies dans son tissu conjonctif. Jamais les cellules plasmodiales, dans le placenta normal, ne réalisent de pareilles effractions. Les cellules môlaires poursuivent leur marche envahissante et affectent,

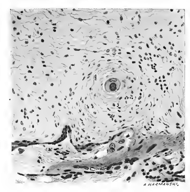


Fig. 54. — *Effraction des tissus fœtaux par les cellules plasmodiales.*

suivant quelques auteurs, une prédilection toute spéciale pour les cavités vasculaires, dans lesquelles elles peuvent venir tomber. La progression des cellules môlaires se fait d'autant plus aisément, qu'elles ne semblent subir aucune cytolyse dans les tissus maternels.

La morphologie des cellules môlaires diffère, enfin, de celle des cellules plasmodiales normales. Tandis que la cellule plasmodiale contenue dans la caduque normale est anguleuse, de taille médiocre, et possède un noyau rétracté, la cellule plasmodiale môlaire, très volumineuse, présente une forme arrondie, allongée ou polygonale; elle est pourvue d'un gros noyau, qui, tantôt, reste unique, arrondi et très riche en chromatine, tantôt se subdivise en dix ou quinze noyaux plus petits et plus clairs. Très souvent, ces noyaux possèdent des enclaves

réfringentes, analogues à celles que l'on observe si souvent dans les cellules néoplasiques; parfois aussi, la chromatine nucléaire prend un aspect pulvérulent et grenu tout spécial. Mais, jamais, nous n'avons vu aucune de ces cellules montrer des figures de multiplication nucléaire.

De cette description résultent manifestement les deux notions que nous

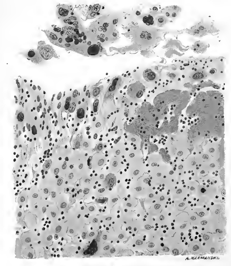


Fig. 55. — *Effraction des tissus maternels.*

désirons mettre en valeur : la cellule môlaire est apte à pénétrer comme la cellule normale dans les tissus maternels, mais tandis que celle-ci ne possède pas la propriété de traverser certains tissus, la cellule néoplasique se fraye un chemin à travers tous les organes qu'elle rencontre quelle qu'en soit la nature. *Elle revêt un type histologique spécial qui diffère essentiellement de celui de l'élément orthoplastique, mais elle ne se multiplie pas et elle ne présente aucune aptitude organogénétique.*

Carcinomes placentaires. — Le carcinome placentaire, désigné à tort sous le nom de déciduome malin, coïncide le plus souvent avec la môle

hydatiforme dont il ne constitue que la greffe intramaternelle. Cette tumeur *est tout à la fois envahissante, monstrueuse et proliférative.*

Les cellules du carcinome placentaire se rattachent par leur morphologie, les unes aux cellules de Langhans, les autres aux cellules individualisées du plasmode; mais elles diffèrent des cellules normales de l'ectoderme placentaire par des caractères morphologiques bien tranchés. Les cellules du carcinome placentaire conservent les aptitudes physiologiques générales des éléments normaux dont elles sont dérivées; mais tous ces caractères prennent une allure *monstrueuse.*

Nous dirons pour mieux spécifier nos idées que la grossesse môlaire, *véritable grossesse cancéreuse*, provoque dans l'utérus une série de greffes fœtales cancéreuses, comme la grossesse normale provoque dans l'utérus une série de greffes cellulaires normales. Le même plan évolutif se rencontre dans les deux cas; mais dans la *grossesse normale*, les greffes cellulaires physiologiques, si elles ont une tendance migratrice, ne sont pas envahissantes. Elles subissent une sénescence rapide, se disséminent à distance sans se multiplier et n'ont pas d'aptitude à l'édification de nouveaux tissus : l'organisme maternel parvient donc à les détruire peu à peu. Dans le *carcinome placentaire*, les greffes cellulaires sont envahissantes, leurs cellules essaiment, se reproduisent et reconstituent enfin des fragments d'ectoderme placentaire à type anormal : leur vitalité l'emporte sur celle des tissus maternels qui dégénèrent et se détruisent à leur contact.

Ces notions ont été établies dans un travail qui comprend l'examen de toute une série de problèmes histogénétiques : nous y avons étudié tour à tour l'histogenèse du carcinome placentaire, lorsqu'il succède à une môle hydatiforme ou lorsqu'il en est indépendant, la morphologie des éléments cellulaires du carcinome placentaire (cellules carcinomateuses plasmodiales et cellules carcinomateuses à type langhansien), l'activité physiologique des cellules carcinomateuses, leur mode de dégénérescence, leur processus de multiplication, le mode d'envahissement des tissus où elles pénètrent.

CHAPITRE XI

MALADIES TROPICALES

Diagnostic de la trypanosomiase dans la race blanche (n° 97).

Au moment où ce travail fut publié, vingt cas seulement de trypanosomiase avaient été décrits chez des sujets de race blanche ; depuis cette époque (1906), les cas se sont multipliés et nous avons pu nous-même en observer et en suivre quatorze. Nous analyserons cette étude qui résume l'état de nos connaissances, il y a quatre ans.

La trypanosomiase se présente, chez le blanc, sous deux aspects différents qui correspondent à deux stades de la maladie : la *fièvre trypanosomiasique*, fièvre irrégulière qui n'est pas modifiée par l'ingestion de la quinine, et la *maladie du sommeil*.

Le *syndrome trypanosomiasique* est constitué par une fièvre d'un type et d'une évolution spéciale, par une accélération permanente du pouls, par des érythèmes, des œdèmes et des adénopathies ; à ces signes cardinaux s'ajoutent encore des phénomènes moins constants, tels que la céphalée, la polypnée et l'hypertrophie de la rate.

Courbe thermique. — La maladie débute quelquefois par une fièvre continue qui persiste pendant quinze à vingt jours, mais, en général, cette phase n'existe pas ou passe inaperçue. A la période d'état, la courbe thermique est caractérisée par des accès, dont la durée dépasse rarement deux ou trois jours. Ces accès surviennent à intervalles très réguliers et sont séparés par quelques jours ou plusieurs mois d'apyrexie. Deux de nos malades sont restés, l'un six mois, l'autre quatre mois sans souffrir de la moindre fièvre. L'ascension thermique est rarement précédée de frisson et, lorsque le frisson se produit, il est toujours très léger ; la température commence à s'élever vers midi et atteint son maximum vers six heures du soir ; elle dépasse rarement 38°5. La défervescence se fait pendant la nuit, ne s'accompagne pas de sueurs abondantes et est suivie d'une légère hypothermie.

Le fièvre trypanosomiasique ne cède pas à la quinine, quel que soit le

moment où on l'ingère et quelle que soit la dose que l'on absorbe. Dans l'intervalle dss périodes fébriles la température du malade est sonvent inférieure à la normale le matin, et s'éléve le soir à 37°5 et 37°8. Ces phénomènes thermiques sont si légers que le malade hésite parfois à les signaler. Déjà atteint de paludisme, il confond fréquemment les accidents fébriles dus à l'hématozoaire et ceux qui relèvent d'une tout autre cause.

Aussi l'*accélération du pouls*, symptôme presque permanent, constitue-t-elle un signe plus important que le médecin doit rechercher chez tous les individus qui reviennent d'Afrique. Le pouls des malades atteints de trypanosomiase est, en effet, rapide, instable et dépressible. Chez deux de nos malades, il oscillait entre 85 et 110. C'est là ce que l'on observe d'ordinaire, mais le pouls peut s'accélérer davantage, parfois au cours d'un accès de fièvre, mais plus fréquemment encore en dehors de tout phénomène thermique, car la fiévre de la trypanosomiase peut étre une fiévre dissociée, et les ascensions fébriles ne s'y accompagnent pas toujours d'accentuation de la tachycardie.

Les *adénopathies* sont un des symptômes les plus constants et les plus caractéristiques de la maladie. Les hypertrophies ganglionnaires se rencontrent le long du muscle sterno-cléido mastoïdien, dans la fosse sus-claviculaire, à la région épitrochléenne; les modifications des ganglions axillaires ou inguinaux sont moins caractéristique. Les ganglions hypertrophiés sont rarement douloureux ; ils sont durs, mobiles, bien isolés; ils n'adhérent pas à la peau ; les plus volumineux atteignent rarement les dimensions d'une noisette.

Les *érythèmes* sont parfois si bien caractérisés qu'ils suffisent à orienter le diagnostic : il en était ainsi chez un de nos malades. Dans les cas les moins nets (Broden, Dupont, Martin), on trouve aux bras et aux hypocondres de petites taches rosées, un peu surélevées et surmontées d'une vésicule qui ne tarde pas à se dessécher. Cette éruption, très prurigineuse, rappelle certains accidents de la gale. Les éruptions les plus typiques ont été décrites par Manson, Dutton, Gunther ; elles affectent un aspect tont à fait différent : il s'agit d'un érythéme circiné qui forme des anneaux un peu saillants, de dimensions très variahles, mais parfois trés considérables. Au centre de ces éléments, la peau conserve sa coloration normale ou est légérement ecchymotique. Cet érythème survient par poussées successives qui siègent, de préférence, au moignon de l'épaule, à la partie supérieure du thorax et aux hypocondres.

L'*œdème* est noté dans les trois quarts des observations. Il atteint les paupiéres et donne à la face un aspect plus plein. Il se localise souvent aux malléoles. Mou, souvent trés limité, indolore, cet œdéme varie souvent d'un jour à l'autre.

D'autres symptômes de l'infection trypanosomiasique sont moins

constants, moins nets et moins caractéristiques. L'*accélération du rythme respiratoire* est très fréquente, mais elle reste modérée et ne prend d'importance qu'au moment des paroxysmes fébriles. Dans quelques cas (Broden) on a noté une *céphalée continue* assez vive pour avoir, à elle seule, déterminé le malade à réclamer un traitement. La *splénomégalie* a été notée dans douze cas sur dix-huit, mais elle paraît souvent relever du paludisme. Ces divers symptômes s'accompagnent d'une *asthénie* notable, à laquelle se joint parfois une asthénopie marquée.

Le syndrome complet de la trypanosomiase s'observe bien rarement et les cas frustes paraissent les plus nombreux. Souvent la maladie passe complètement inaperçue jusqu'à ce que l'on rencontre quelques trypanosomes à l'examen d'une lame de sang : il en fut ainsi dans une de nos

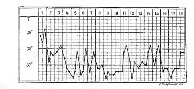


Fig. 56. — *Courbe thermique d'un sujet atteint de trypanosomiase.*

observations. Parfois c'est le type des accès fébriles, c'est leur résistance au traitement par la quinine qui attire l'attention. L'érythème circiné, ou les œdèmes, peuvent, eux aussi, mettre sur la voie du diagnostic.

Ces formes atténuées s'opposent aux formes graves qui se signalent par l'apparition des troubles nerveux. Le malade change de caractère, il devient plus apathique et il se fatigue facilement; parfois, il devient irritable et inquiet, il se plaint de céphalées très vives, ses mains tremblent comme celles d'un alcoolique, sa langue est trémulante, il bégaye et sa parole s'embarrasse comme celle d'un paralytique général.

A son degré le plus avancé et dans les formes les plus graves, la trypanosomiase aboutit à la *maladie du sommeil.* Le tableau de celle-ci est trop connu et trop net pour qu'il soit nécessaire de le retracer.

Lorsque les symptômes cliniques ont permis de soupçonner l'existence d'une infection trypanosomiasique, on doit établir le diagnostic par la recherche du parasite.

Sang. — C'est dans le sang qu'il faut d'abord l'étudier. L'examen des *préparations fraîches* peut donner des résultats rapides et précis, mais il exige un œil exercé. Une gouttelette de sang est placée entre lame et

lamelle; on borde la préparation à la paraffine et on l'examine avec un grossissement de 3 à 400 diamètres. Dans ces préparations, les parasites meurent au bout de quelques heures et cessent d'être visibles après douze heures environ. « Lorsque les parasites sont en petit nombre dans la préparation, dit Dutton, et surtout lorsqu'ils sont enchevêtrés dans un amas de globules rouges, ils sont difficiles à distinguer; mais dans les autres cas, on les voit assez aisément se glisser entre les globules sans les déplacer beaucoup. Quand les mouvements des parasites se ralentissent, on reconnaît à l'une de leurs extrémités le flagelle qui s'agite comme un fouet, et l'on distingue l'autre extrémité qui se termine brus-

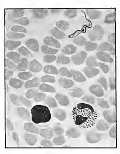


Fig. 57. — *Trypanosome dans le sang d'une scarification de la peau.*

quement en cône. Le long du corps se dessine un organe qui forme un rebord transparent : c'est la membrane ondulante. Lorsque le parasite se meut rapidement, il tourne autour de son axe, et la membrane ondulante se présente comme une spirale. »

Si l'examen direct a échoué, il convient d'examiner les *préparations sèches*: on fait un mince frottis, suivant les procédés habituels, et on le fixe en immergeant la lame pendant trois quarts d'heure dans l'alcool absolu. On peut alors employer des techniques simples, telles que la coloration par la fuchsine en solution alcoolique ou la thionine phéniquée.

Si l'on veut étudier de plus près les parasites, on peut avoir recours à la méthode par le bleu de Borrel et l'éosine de Hochst, telle que l'indiquent MM. Laveran et Mesnil. L'emploi du bleu de Giemsa nous paraît plus simple : la lame, fixée à l'alcool, est placée pendant une heure dans le bleu de Giemsa dilué au sixième; lavée à l'eau courante, puis à l'eau distillée, elle est prête pour l'examen. Par cette méthode, le

noyau et le centrosome se colorent en un rouge vif, la membrane ondulante et le flagelle en un rose violacé, et le corps du parasite se montre légèrement bleuté et granuleux.

Même lorsque ces manipulations sont faites avec grand soin, même lorsqu'on examine avec attention les parties les plus favorables de la préparation, bord et extrémité, on peut ne pas découvrir le trypanosome : c'est que la présence du trypanosome dans le sang n'est pas constante. Chez un de nos malades, c'est au troisième examen, après avoir étudié 23 lames de sang, que nous avons trouvé un trypanosome ; chez notre deuxième malade, plus de 50 lames furent examinées inutilement. Broden, dans trois observations, où l'examen fut fait chaque jour sur lame fraîche, obtint 80 résultats négatifs pour 100. C'est seulement dans deux cas, dus l'un à Manson et Daniels, l'autre à Broden, que les résultats furent presque constamment positifs (91 et 81 pour 100).

Dans les examens positifs, le nombre des trypanosomes est toujours très variable. Dans vingt-deux examens, nous avons relevé que l'on avait noté sur toute l'étendue de la préparation, onze fois de 1 à 8 trypanosomes, sept fois de 4 à 5 parasites, et quatre fois seulement plus de 5 parasites.

Aussi, le meilleur procédé d'examen sera celui qui permettra d'étudier le plus rapidement la plus grande quantité de sang.

M. Laveran a proposé de faire des lames épaisses, de les fixer à l'alcool absolu et de dissoudre l'hémoglobine par l'immersion dans une solution d'acide acétique à 1 p. 100. On peut aussi avoir recours à un procédé différent : on retire de la veine 5 à 10 centimètres cubes de sang ; on les projette dans une quantité égale d'une solution à 5 p. 100 de citrate de soude et à 5 p. 100 de chlorure de sodium dans l'eau distillée ; on centrifuge et on prélève la couche de leucocytes qui se forme au-dessus des hématies. On étudie soit les préparations sèches, soit même les préparations fraîches, car les trypanosomes conservent encore leurs mouvements pendant trois à cinq heures dans la solution citratée.

Ponction des ganglions cervicaux. — Suivant Grieg et Gray, on trouve constamment des trypanosomes dans les ganglions cervicaux hypertrophiés. Martin, Kopke (de Lisbonne) ont fait les mêmes constatations. Il suffirait donc, pour établir le diagnostic de la maladie, de ponctionner à l'aide d'une petite seringue un des ganglions superficiels du cou et d'étaler sur une lame la gouttelette de liquide que retire l'aiguille : l'examen à l'état frais montrerait des trypanosomes mobiles ; après fixation, on obtiendrait de belles colorations. Nous avons, dans un cas peu avancé, ponctionné à plusieurs reprises les ganglions de notre malade, et nous n'avons vu que des parasites modifiés, très difficiles à reconnaître.

Scarification de la peau. — Lorsque le malade présente un érythème

circiné typique, on peut scarifier les éléments cutanés et y chercher le trypanosome : cette méthode nous a donné des résultats très nets.

Liquide céphalo-rachidien. — Le liquide céphalo-rachidien a été moins fréquemment examiné que le sang. Son étude fournit des indications très importantes. La ponction se fait suivant la technique habituelle : elle peut donner un liquide très riche en albumine où la centrifugation révèle, tantôt un petit nombre de lymphocytes, tantôt un grand nombre de ces éléments. C'est lorsque apparaissent les symptômes nerveux ou même encore lorsque la maladie entre dans sa phase de sommeil, que l'examen du liquide céphalo-rachidien prend tout son intérêt. Mais la recherche du trypanosome, même alors, pourra rester négative, car si Martin et Dupont trouvèrent des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien de leurs malades, Broden et Sicard ne purent découvrir le trypanosome dans leurs préparations.

Inoculation. — Lorsque les symptômes cliniques sont très nets, si les divers procédés que nous venons d'étudier n'ont pas donné de résultats, on peut avoir recours à l'inoculation. On injecte dans le péritoine du cobaye ou dans celui du rat 10 centimètres cubes de sang citraté ou la même quantité de liquide cérébro-spinal. Mais on doit toujours, quel que soit l'animal que l'on emploie, s'assurer, avant l'inoculation, que son sang ne contient pas de parasites. Chez le rat, les trypanosomes apparaissent dans le sang au bout d'une quinzaine de jours et l'animal succombe au bout de trois mois environ (Laveran). La marche de l'infection est plus lente chez le cobaye.

Trypanosomiase de forme atténuée.
(n° 94).

C'est l'examen méthodique du sang qui fit seul chez un de nos malades, poser le diagnostic de Trypanosomiase ; au cours d'un examen méthodique du sang, six lames sèches furent préparées ; on les fixa par l'alcool-éther ; trois lames furent colorées par le bleu de Borrel et l'éosine de Hochst, suivant la méthode préconisée par M. Laveran ; trois autres furent traitées par le bleu de Giemsa. Les préparations furent examinées avec le plus grand soin. Enfin, sur deux d'entres elles on put reconnaître, isolé au milieu des globules rouges, un *Trypanosome*. L'examen des quatre dernières préparations resta négatif. Ces deux trypanosomes étaient bien reconnaissables : leur forme générale, leurs dimensions, leur flagelle, leur noyau, leur centrosome permettaient de les identifier avec le *Trypanosoma Gambiense*.

La rareté des trypanosomes que l'on trouvait dans le sang de ce malade ne devait pas nous surprendre. Tous les auteurs ont, en effet,

noté combien est variable le nombre des trypanosomes que l'on trouve dans le sang des malades. Dutton et Todd rencontrent, il est vrai, 7 trypanosomes sur une lame de sang frais, mais Annett n'en dépiste que deux ou trois, après l'examen de plusieurs préparations. Manson et Daniels, sur un malade suivi très longtemps, n'observent qu'une moyenne de 5 trypanosomes pour 500 leucocytes. Dans trois cas, Manson, Todd, Dutton ne découvrent qu'un organisme au maximum par lame. Encore faut-il ajouter que, dans toutes ces observations, le nombre des trypanosomes varia souvent d'un jour à l'autre : Manson et Daniels dans 3 examens sur 36, chez le même malade, ne trouvent pas le trypanosome, tandis que, dans les 33 autres, le nombre des parasites oscille de 1 à 20 pour 500 leucocytes. Todd reconnaît le parasite dans un sang où, bientôt après, Manson ne peut plus le déceler.

Nous devions donc nous demander quels étaient les traits de l'histoire de notre malade qui avant la découverte du trypanosome auraient pu nous faire penser à ce parasite. Les caractères de la trypanosomiase pour Dutton, Todd, Manson, Broden sont les suivants : l'évolution chronique de la maladie, l'affaiblissement général du sujet, les accès fébriles, irréguliers, caractérisés par une température relativement peu élevée, ne cédant pas à la quinine, les œdèmes localisés, les érythèmes passagers, l'accroissement de volume de la rate, l'accélération du pouls et de la respiration, la tuméfaction des ganglions cervicaux, la céphalalgie et les troubles visuels. Or, chez notre malade, ce syndrome était loin d'être complet. La lassitude, au moment où nous l'examinâmes, n'existait pas. Le sujet n'avait ni œdème, ni érythème; sa respiration n'était pas fréquente; l'hypertrophie de sa rate et de son foie pouvait à juste titre, être attribuée au paludisme. Les accès fébriles, l'accélération du pouls, la tuméfaction douloureuse des ganglions cervicaux pouvaient seuls être attribués à la trypanosomiase. Quant à la formule hématologique de notre malade elle ne nous semblait pas relever de la trypanosomiase : dans le cas de Dutton, le nombre des globules rouges était abaissé à 3.850 000, et dans l'un des cas de Manson il oscilla entre 3.880.000 et 2.825.000. Notre cas se rapproche donc des deux précédents, mais notre malade était atteint d'ankylostomiase et son anémie pouvait relever de cette cause. Quant à la leucocytose, elle n'existait ni dans le cas de Martin ni dans celui de Manson, mais elle existait chez le sujet qui fut observé par Dutton. Enfin, chez notre malade comme chez ceux de Manson, Dutton et Martin, on notait l'abaissement du nombre des polynucléaires, et l'augmentation du nombre des mononucléaires, caractères qui peuvent relever aussi bien de l'infection paludéenne que de la trypanosomiase; la remarquable éosinophilie de notre malade devait de même être attribuée à son helminthiase intestinale.

Le cas de notre malade se place donc à côté de ceux où les symptômes

propres à la trypanosomiase sont réduits au minimum. Pourtant nous devons reconnaître que si notre sujet ne présentait, au moment où nous l'avons examiné, que bien peu de symptômes nerveux, — tremblement des mains et de la langue, — il n'en avait pas toujours été ainsi. Un an après l'arrivée du sujet dans la région de la haute Likouala, on constata, en effet que son caractère se modifiait; il devint plus irritable. Bientôt, on remarqua qu'il était plus apathique, il restait de longues heures étendu, sans entreprendre aucun travail. Etait-ce là un prélude de sa maladie?

Quelle que soit l'évolution ultérieure de ce cas, on peut, jusqu'à présent, le considérer comme *un cas fruste de trypanosomiase*. Les quelques symptômes que présentait le malade, douleurs et ganglions cervicaux, fièvre d'allure irrégulière, accélération du pouls, avaient passé inaperçus aussi bien du malade que des médecins qui l'avaient traité. Un heureux hasard nous permit, seul, de trouver les deux trypanosomes grâce auxquels nous pûmes poser le diagnostic.

Trypanosomiase à forme exanthématique chez le blanc (n° 98).

Cette observation montre que la fièvre trypanosomiasique du blanc peut, comme l'avaient vu Forde, Manson, Gunther, s'accompagner d'un érythème circiné. Cette éruption se localise au moignon de l'épaule, aux hypocondres, à l'épigastre, à la région sous-axillaire, à la région lombaire; elle est moins marquée à la région interscapulaire et aux bras. Les éléments se présentent sous la forme d'anneaux, arrondis ou ovalaires, légèrement saillants et colorés en un rose violacé; les anneaux, d'une largeur de 4 à 12 millimètres, circonscrivent des espaces tègumentaires dont le diamètre varie de 2 à 12 centimètres. Au centre de l'élément, la peau est d'apparence normale ou légèrement rosée, mais parfois son aspect est ecchymotique. Dans quelques cas, les cercles érythémateux sont confluents et constituent de très larges placards polycycliques. Parfois le placard érythémateux peut figurer deux anneaux concentriques. Au moment de leur apparition les éléments érythémateux se présentent sous l'aspect de taches saillantes et rosées, qui ne sont le siège d'aucun prurit. Bientôt on voit leur centre se décolorer et revenir au niveau normal des téguments : l'anneau est alors constitué. Les deux placards apparaissent par poussées simultanées comportant de deux à quatorze éléments : la topographie, les dimensions, la durée de chacun de ces éléments sont variables. L'évolution de chacun d'eux se fait en huit ou quinze jours. Quelques éléments laissent à leur suite un anneau pigmenté qui, d'ailleurs, ne tarde pas à s'effacer à son tour.

L'aspect si caractéristique de cette éruption, son abondance, sa persistance nous semblent autoriser à décrire une *forme exanthématique* de la trypanosomiase du blanc. La trypanosomiase à forme exanthématique du blanc permet de rapprocher cette infection parasitaire d'une trypanosomiase animale, la dourine.

Pour rare que soit l'exanthème circiné, nous croyons qu'il doit toujours être recherché lorsqu'on essaye d'établir le diagnostic de la trypanosomiase. Si l'éruption est terminée, un examen attentif pourra révéler ses traces : on apercevra parfois des segments de cercle pigmentés, ou næviforme; sous l'action du froid on verra reparaître quelques-uns des éléments qui, au moment où le malade venait de se dévêtir, n'étaient plus visibles. Ajoutons enfin qu'en présence d'une pareille éruption, si l'examen du sang n'a pas permis de déceler le trypanosome, on devra procéder à la scarification des éléments cutanés : on obtiendra souvent ainsi des préparations caractéristiques, qui établiront définitivement le diagnostic.

Maladie du sommeil à forme médullaire.
Travaux mentaux et paraplégie guéris par l'atoxyl
(n° 124).

Cette observation a été l'objet d'une longue et minutieuse étude faite en collaboration avec M. Sezary. Aux signes habituels de la trypanosomiase s'ajoutent :

1° Une paraplégie avec atrophie musculaire, troubles sphinctériens, escarre, signe de Babinski, ainsi qu'une parésie des muscles des régions thénar et hypothénar ;

2° Des troubles mentaux : impulsions motrices, amnésie, etc.

Ce sont la plupart des traits du syndrome que présentait le malade de MM. Martin et Guillain.

De part et d'autre, le trypanosomiase, après les premiers accès de fièvre révélateurs, se signale par un signe de Kerandel très accentué. De part et d'autre, moins d'un an après le début de la maladie, on voit la parésie des membres inférieurs s'ébaucher d'abord, puis se compléter brusquement pour se transformer en une paraplégie complète. Mais, dans le cas de MM. Martin et Guillain, la paraplégie fut moins accentuée que chez notre malade tandis que, par contre, la parésie des membres supérieurs était plus manifeste. Enfin, les troubles mentaux, si intenses dans notre cas, consistèrent seulement pour le malade de MM. Martin et Guillain en une certaiae hyperexcitabilité psychique.

Il nous semble inutile de discuter longuement le diagnostic des accidents que nous avons observés chez notre sujet. L'étude clinique de son

histoire et les recherches de laboratoire ne nous paraissent laisser aucun doute sur le lien qui a uni la trypanosomiase à la paraplégie.

On n'incriminera pas l'action de l'atoxyl, que l'on n'a jamais vu déterminer des lésions médullaires, et l'on se souviendra, d'une part, que la paraplégie a débuté au Congo, avant tout traitement arsenical, et d'autre part, que la guérison a coïncidé avec l'augmentation des doses de ce médicament.

La syphilis ne doit pas être davantage mise en cause : le malade nous a déclaré qu'il n'avait jamais contracté cette maladie, et il avait déjà donné sur ce point les détails les plus complets, avant qu'il n'eût présenté le moindre trouble de la mémoire. Ajoutons que le signe d'A. Robertson a toujours fait défaut et que l'atoxyl a provoqué une atténuation progressive des symptômes, tandis que le mercure n'a déterminé aucune amélioralion de la maladie. Ce qui, d'ailleurs, éclaire le diagnostic différentiel, c'est moins, nous semble-t-il, la nature de l'agent thérapeutique que le paradoxe même de cette guérison, survenue à l'encontre de toutes les prévisions. Il n'eût pas été vraisemblable qu'une paraplégie syphilitique rétrocédât, et en un si bref délai, quel que fût le traitement que l'on eût employé. Au contraire, autant que l'on en peut actuellement juger, la guérison est la règle dans les paraplégies trypanosomiasiques, qui marquent parfois le début de la maladie.

MM. Martin et Guillain ont rappelé que les lésions nerveuses de la trypanosomiase humaine consistaient en une inflammation subaiguë des méninges, en infiltrats cellulaires péri-vasculaires, en altérations des cellules nerveuses. Nous supposerons donc que, dans notre cas, il s'était produit deux foyers de méningo-myélite, l'un situé dans la moelle lombaire, l'autre localisé au niveau du renflement cervical, et nous expliquerons les troubles mentaux par l'existence d'une méningo-encéphalite.

Ajoutons, enfin, que le traitement employé chez notre malade prête à quelques réflexions intéressantes. L'atoxyl fut donné à Brazzaville, puis à bord du bateau qui ramenait le sujet en France, à la dose de 1 gramme par semaine, en injections sous-cutanées; c'est cette même dose que nous employâmes pendant le premier mois du traitement; le résultat en parut excellent. Lorsque la paraplégie se fut produite, en pleine cure d'atoxyl, nous crûmes bon d'associer le mercure à l'atoxyl, et de réduire de moitié les doses de ce médicament. Il nous fut facile de constater, à ce moment, le retour de la somnolence et de la fièvre qui avaient disparu depuis plus de quatre mois. C'est alors que, sur les conseils de M. Mesnil, nous employâmes un traitement qui s'inspirait des recherches de Van Campenhout. L'atoxyl fut donné à des doses redoublées, 0 gr. 50 le premier jour, 0 gr. 50 le cinquième jour, 0 gr. 50 le quinzième jour, même dose le vingtième et le trentième jour, etc., et nous ajoutâmes au traitement arsenical le sulfate de strychnine : le malade reçut, d'abord,

trois granules de 1 milligramme; puis on augmenta la dose d'un milligramme par jour pendant une semaine et, à partir de ce moment, on revint en sept jours, graduellement, à la dose initiale. Ce traitement, recommencé à six reprises différentes, a été toujours bien supporté. Si nous pouvions en juger d'après un seul cas, nous serions disposé à le croire efficace. Mais hâtons-nous de dire que quoique la paraplégie de notre malade ait disparu, quoique sa maladie du sommeil ait régressé, sa trypanosomiase n'est pas guérie; l'auto-agglutination des globules rouges persiste encore et ce seul indice doit nous imposer pour l'avenir les plus strictes réserves.

Un cas de maladie du sommeil traité par l'atoxyl et le mercure (n° 104).

L'observation du malade, étudiée en collaboration avec M. Wurtz, présente un intérêt tout spécial tant en raison des symptômes mentaux qu'il présenta, que des troubles de la sensibilité (signe de Kérandel) que l'on put noter, mais nous avons surtout insisté sur les résultats que fournit le traitement par l'atoxyl et le mercure.

On soumit le malade au traitement suivant : première semaine du mois, 30 centigrammes d'atoxyl tous les jours, *per os*; deuxième semaine, injection quotidienne de 1 centigramme de biiodure de mercure; troisième semaine, même traitement que pendant la première; quatrième semaine, même traitement que pendant la deuxième. Après un mois de cette médication, l'accélération du pouls a disparu (72 pulsations par minute) et on ne perçoit plus aucune irrégularité à la palpation de l'artère radiale, les ganglions cervicaux ont repris leur volume normal. On ne peut découvrir aucun trypanosome sur les préparations fraîches ou sèches du sang. Le malade interrompt le traitement et part pour Vichy. A son retour, et deux mois plus tard, nous l'examinons à nouveau, nous ne trouvons plus aucun stigmate de trypanosomiase, et nous ne rencontrons plus de parasites dans le sang. Le malade, persuadé qu'il est guéri, repart pour le Congo.

Malgré les résultats apparents que nous avions obtenus, nous n'avions pas admis sans réserve la guérison du malade. Sans doute, disions-nous, nous avons vu les érythèmes, les adénopathes, les poussées fébriles, l'accélération même du pouls diminuer, puis disparaître; sans doute, le malade, lui-même, déclarait que ses forces étaient revenues, qu'il supportait mieux la fatigue, et qu'il se sentait en parfaite santé. Au mois de juin, six mois après le début de la médication, l'amélioration se maintenait encore et s'accentuait même davantage. Mais, de ces constatations, pouvions-nous induire que la maladie était définitivement enrayée?

Dans deux des cas de trypanosomiase publiés par nous, la maladie s'atténua *spontanément*. Le premier malade fut suivi pendant trois ans, et ne fut soumis à aucun traitement : il y a six mois, il put être à nouveau examiné, il ne présentait plus aucun signe physique de trypanosomiase, seuls persistaient quelques légers symptômes d'excitation cérébrale. Le deuxième malade n'a pas été revu depuis dix-huit mois, mais nous avons eu souvent de ses nouvelles. Il est retourné au Congo; il accomplit son travail sans défaillance, il nous déclare que ses ganglions ont disparu, que son exanthème s'est effacé, que son apyrexie est absolue, que son pouls même n'est plus accéléré; et pourtant, il n'a suivi aucun traitement.

Les renseignements bibliographiques ne manquent pas sur ces longues rémissions de la maladie du sommeil : dans les premières études de Guérin, on trouve déjà notées les observations de ces nègres atteints, à la Martinique, de maladie du sommeil. Quoiqu'ils fussent porteurs des germes de la maladie depuis leur départ d'Afrique, ils n'en avaient présenté, pendant sept ans, aucun symptôme.

La découverte du trypanosome est-elle venue apporter un nouvel élément d'appréciation pour l'étude de ces atténuations prolongées? On sait combien il est difficile de retrouver le trypanosome dans le sang circulant, lorsqu'on se contente d'examiner des lames de sang frais ou des préparations sèches. La revision des cas classiques montre que 90 p. 100 des examens, ainsi pratiqués, restent infructueux. Dans un de nos cas, nous ne trouvâmes qu'un trypanosome, après avoir examiné une douzaine de lames; dans le deuxième de ses cas, cinquante-deux lames furent examinées en vain, les ganglions cervicaux inutilement ponctionnés à trois reprises : ce fut seulement par la scarification des éléments érythémateux que l'on put seulement trouver, enfin, des trypanosomes. Dans le cas que nous rapportons aujourd'hui, le sang, examiné pour la première fois en pleine période fébrile, contenait une quantité considérable de parasites. Un très grand nombre d'examens de sang frais ou de lames sèches furent faits, inutilement, quelques jours plus tard, avant le début du traitement par l'atoxyl; après ce traitement, les résultats restèrent les mêmes. L'examen du sang, pratiqué avec les procédés ordinaires, ne suffit donc ni pour autoriser à affirmer l'existence de l'infection trypanosomiasique, ni pour établir la guérison de cette maladie. Sans doute, la citration ou le laquage du sang permettent de faire des examens plus minutieux, mais ces méthodes elles-mêmes ne mettent pas à l'abri des erreurs.

L'étude des rémissions spontanées de la fièvre trypanosomiasique devra donc être soigneusement faite, avant qu'on se prononce sur la valeur des différents traitements proposés contre la maladie du sommeil.

Les événements ne tardèrent pas montrer que nos réserves étaient justifiées et le malade succomba à la suite d'une rechute de la maladie.

Les petits signes de la maladie du sommeil
(n° 132).

Dans cette note, nous insistons sur les petits signes nerveux qui peuvent permettre de dépister la maladie dès son début : céphalée, insomnie, instabilité mentale, vertige, asthénopie, etc.

Les formes mentales de la maladie du sommeil
(n° 125).

Dans cette communication faite devant le Congrès de la Bristish medical Association, nous avons étudié en détail les accidents mentaux de la maladie du sommeil, nous avons signalé les cas débutant par un accès de manie aiguë, ou par des accidents méningitiques. Nous avons décrit les formes de la trypanosomiase simulant la paralysie générale et nous en avons rapporté plusieurs observations inédites. Nous avons étudié les accidents délirants et les délires systématisés observés par nous. Nous avons insisté sur la gravité du pronostic de ces formes, quel qu'en soit le type.

Iritis et trypanosomiase.
(n° 122).

C'est d'une façon exceptionnelle que l'on a signalé des lésions oculaires chez les malades atteints de trypanosomiase. Dans le cas de Broden, l'iritis survint chez une femme atteinte de fièvre et d'érythème circiné : mais, malheureusement, l'examen ophtalmoscopique ne put être pratiqué. Dans le cas de Manson et Daniels, ces auteurs constatèrent chez leur malade des lésions d'iritis et de choriorétinite, de tous points analogues à celles que l'on retrouve dans la syphilis, mais peut-être n'avait-on pas, dans ce dernier cas, éliminé avec assez de soin le rôle étiologique de la syphilis. De même, nous avons vu survenir une iritis bien caractérisée, chez un sujet atteint, il est vrai, de trypanosomiase, mais contaminé, déjà, par la syphilis depuis douze ans. Notre deuxième observation peut être au contraire, considérée comme tout à fait démonstrative.

Arrivé au Congo en septembre 1905, le sujet fut bien portant jusqu'en octobre 1906, mais, à partir de ce moment, il souffrit à plusieurs reprises d accès fébriles très légers, qui ne le forcèrent jamais à inter-

rompre son travail. A la fin du mois de décembre 1906, mal nourri, atteint d'une diarrhée très intense, il revint à Brazzaville. Son anémie était alors très accentuée, et ses membres inférieurs, œdématiés, étaient le siège d'une hyperesthésie intense, le moindre contact provoquait de véritables douleurs (signe de Kérandel). Au mois de janvier, au cours d'un accès fébrile, apparut une *iritis* de l'œil gauche. Mais l'iritis et les accidents fébriles disparurent spontanément. Au mois de septembre, l'iritis de l'œil gauche reparut et l'on constata une iritis droite très intense, caractérisée par une injection vasculaire, périkératique et conjonctivale, par des synéchies, de la photophobie, du larmoiement et des douleurs ciliaires et péri-orbitaires, si intenses que le sommeil était devenu impossible. Mais, on remarqua aussi de nombreux ganglions situés dans la région sus-claviculaire gauche, le long du muscle sterno-cléido-mastoïdien gauche, ainsi que dans les creux axillaires et aux régions inguinales des deux côtés. La ponction des ganglions cervicaux fut pratiquée et sur les préparations fraîches, on trouva de nombreux trypanosomes ; on en reconnut aussi sur les préparations fraîches du sang, qui présentait d'ailleurs le phénomène de l'auto-agglutination : le diagnostic de trypanosomiase était donc bien établi.

A partir de ce moment, l'état du malade s'aggrava et tandis que, après huit jours de traitement, cette iritis si intense disparaissait, la maladie du sommeil, accompagnée d'accidents cérébraux spinaux, évoluait rapidement. Le traitement par l'atoxyl provoqua, cependant, une notable rémission; mais, en janvier 1908, tous les symptômes reparurent avec une nouvelle intensité et, en même temps, se montra une nouvelle poussée d'iritis, localisée, cette fois, sur l'œil droit.

Au moment où le malade, de retour en France, se présenta pour la première fois à notre examen, son état général s'était très amélioré, mais il se plaignait de ne pouvoir lire qu'avec grand'peine.

A l'examen oculaire, on ne constatait aucune injection périkératique ou conjonctivale; les pupilles, sensiblement égales, avaient conservé leurs réactions normales; à l'éclairage latéral, on notait, sur les deux yeux, la présence d'une petite zone de pigmentation, disposée en couronne, autour des régions centrales des deux cristalloïdes antérieures : il s'agissait manifestement des reliquats de synéchies postérieures.

L'examen ophtalmoscopique ne révélait aucune altération de la choroïde ni du nerf optique; la vision à distance était de deux tiers et était sensiblement égale des deux côtés. Il n'existait ni rétrécissement du champ visuel, ni dyschromatopsie. On devait donc attribuer la gène de la vision, d'une part, aux exsudats pigmentaires qui siégeaient à la face antérieure du cristallin et, d'autre part, à des troubles asthénopiques, qui étaient en rapport avec l'état général du sujet.

Ce fait nous semble probant et est digne d'être rapproché de ceux que

nous rappelions plus haut. En effet, notre malade, indemne sûrement de syphilis, n'était atteint ni de rhumatisme, ni de blennorragie : il ne présentait donc aucune des affections qui causent, d'ordinaire, l'iritis. Chez ce sujet, d'ailleurs, comme chez les malades de Broden et de Manson et Daniels, les poussées d'iritis se produisirent toujours en même temps que des accès de fièvre. Au surplus, en dehors de ce fait, rien ne permet, jusqu'à présent, de distinguer l'iritis due à la trypanosomiase de celles qui sont en relation avec d'autres facteurs étiologiques. Il est vraisemblable que ces iritis, si exceptionnelles chez l'homme, sont dues à une localisation des trypanosomes dans la trame conjonctivo-vasculaire de l'iris. Malgré la rareté de l'iritis trypanosomique chez l'homme, cette localisation de l'infection mérite d'être notée et de figurer parmi les symptômes accessoires de la trypanosomiase humaine.

Sur les résultats du traitement de la trypanosomiase chez le blanc
(n° 129).

Nous avons résumé dans cette étude les résultats obtenus sur 9 malades suivis pendant une période de trois ans à quatre mois.

Trois sujets n'ont subi aucun traitement spécifique. Tous trois résident encore actuellement au Congo. Le premier d'entre eux, examiné quinze mois après son retour en Afrique, au moment d'un passage en France, était en bonne santé; l'étude de son sang et celle de ces ganglions restaient négatives; deux mois plus tard, le malade présentait une rechute caractérisée par de graves troubles mentaux. Notre deuxième malade regagna lui aussi son poste; son état resta stationnaire pendant trois ans, mais il y a six mois survinrent des accidents cérébraux. Pour notre troisième malade, la rémission spontanée semble encore persister aujourd'hui, deux ans après que le diagnostic a été porté.

Sur trois malades non traités, nous trouvons donc une rémission de quinze mois, puis une rechute avec aggravation; un état stationnaire; une rémission de deux ans, qui persiste encore.

Nos malades traités sont au nombre de cinq.

Chez le premier malade, la rechute est survenue quatre mois après l'interruption du traitement; ce traitement a été repris et a été administré aux mêmes doses, du mois de mars au mois d'octobre de cette année. Le malade a regagné, alors, le Congo où il a continué son traitement.

Chez le deuxième malade, le traitement était interrompu depuis un an lorsque nous avons pu constater la rechute.

Chez le troisième malade, le traitement est interrompu depuis trois mois, l'état du sujet reste douteux.

Un malade a été traité par l'ingestion d'atoxyl combinée aux injections mercurielles; l'état de ce sujet a été rapidement amélioré. De retour au Congo, après avoir interrompu le traitement pendant quatre mois, il a eu une rechute grave, et a été dirigé sur l'hôpital Pasteur, où il est encore en traitement.

Notre dernier malade était atteint d'une trypanosomiase très grave accompagnée de paraplégie et de troubles mentaux; il a été traité par l'atoxyl et par la strychnine (méthode de Van Campenhout). Les résultats du traitement ont été très remarquables, la paraplégie, les atrophies musculaires, les escharres, les désordres cérébraux ont disparu. Le traitement a été continué jusqu'au mois d'octobre. Le malade ne présente actuellement aucun accident, son sang ne renferme plus de trypanosome, mais il nous est impossible de le considérer encore comme guéri.

En résumé, chez les cinq malades que nous avons traités, nous avons obtenu des améliorations notables, des rémissions, mais aucune guérison certaine.

Infections par la Filaria Loa.
(n° 110).

Dans cette étude nous étudions en détail, avec M. Wurtz, l'histoire d'un malade atteint de filariose, nous insistons sur les symptômes déterminés par cette maladie parasitaire, éosinophilie, œdèmes en plaque, conjonctivites, etc. Notre observation est suivie de quelques remarques concernant le traitement de la maladie.

Le bouton d'Alep.
(n° 99.)

Il est facile de reconnaître le bouton d'Orient (clou de Biskra, bouton d'Alep, etc.), lorsqu'on se trouve en présence d'une ulcération bien caractéristique, contractée dans un des pays ou la maladie est endémique ; mais on méconnait plus aisément une lésion débutante, une lésion abortive, une lésion largement ulcéreuse. Aussi y a-t-il intérêt à faire, alors, appel aux recherches de laboratoire et à demander à la bactériologie d'établir un diagnostic précis..

Dès 1885, Cunningham avait vu, dans les coupes d'un bouton de Delhi, de larges cellules bourrées d'organismes qu'il considéra comme des protozoaires.

En 1886, Gustav Riehl observait dans le derme d'un houton d'Orient de grandes cellules épithélioïdes, où étaient inclus des sortes de microcoques qui lui semblèrent entourés d'une espèce de capsule.

En 1891, Firth retrouvait les corps de Cunningham, pour lesquels il proposait le nom de « Sporozoa Furonculosa ». Enfin, en 1904, Wright donnait la première description complète du parasite qu'avaient entrevu les auteurs précédents, en montrait des photographies et le désignait sous le nom d' « Helcosoma tropicum ». Aprés avoir employé la fixation par l'alcool méthylique et la coloration par la méthode de Romanowsky. Wright mit facilement en lumière l'Helcosoma aussi bien dans les coupes que dans les frottis. « Ces organismes sont généralement ronds, dit-il, nettement délimités et mesurant de 2 à 4 μ de diamètre. Leur périphérie se colore en bleu pâle, tandis que leur portion centrale reste incolore. Dans l'intérieur des parasites, deux portions, l'une grande et l'autre petite, se colorent en lilas. La portion la plus étendue mesure un quart ou un tiers du volume total de l'helcosoma. Sa forme est variable, mais elle se confond toujours, suivant sa partie convexe, avec la limite extérieure de l'organisme. La petite portion est quelquefois arrondie, mais elle a souvent aussi la forme d'une baguette ; elle est située au voisinage de la portion principale ou à la périphérie du parasite. »

Bientôt, MM. Laveran et Mesnil rapprochaient l'Helcosoma tropicum du piroplasme qui cause la fièvre rémittente désignée sous le nom de Kala-Azar et complétaient la description de Wright. Dès lors, le nombre des cas, où le piroplasme a été retrouvé, s'est rapidement accru. MM. Leveran et Nicolle ont étudié quatorze pus ou raclages de lésions et ce n'est que dans une seule de leurs préparations que le piroplasme a manqué.

La constance de ces résultats semble établir le rôle pathogénique du piroplasme. Sa constatation (Billet), dans des lésions que la clinique permet d'identifier avec le bouton d'Alep ou de Biskra (bouton du Nil), prouve encore la valeur de la découverte de Wright. Il est donc possible aujourd'hui, dans les cas où le diagnostic clinique d'un bouton d'Orient reste hésitant, de conseiller la recherche méthodique du piroplasme. L'observation que nous rapportons ici montre l'exemple d'une lésion cutanée dont le diagnostic serait resté incertain si nous n'avions pu y trouver l'organisme de Wright.

Le malade, originaire de Constantinople, se présentait à nous, portant à la face dorsale du 1er métatarsien du pied droit une lésion, contractée à Alep, constituée par une large papule arrondie, de 2 centimètres de diamétre. Cette lésion, colorée en un rouge violacé, se continuait à sa périphérie avec une bordure d'un rose clair. Au sommet de la papule, adhérait une mince et étroite croûtelle jaunâtre et, à 4 millimétres en dehors de

celle-ci, se voyait une fine collerette de desquamation épidermique. On ne trouvait ni lymphangite, ni cordon lymphatique. Les ganglions inguinaux n'étaient pas tuméfiés. La lésion était complètement indolore et n'était le siège d'aucun prurit. En somme, cette large papule aurait rappelé l'aspect d'une tuberculide de la peau, si l'histoire du malade n'avait permis de penser à un tout autre diagnostic.

Cette histoire permettait bien de penser au bouton d'Alep, mais la bénignité et l'aspect de la lésion devaient nous pousser à chercher la confirmation de notre diagnostic dans nn examen bactériologique.

Une incision fut pratiquée à la lancette au point culminant du bouton; on racla la surface de la section, et l'on obtint, avant que le sang ne s'écoulât, quelques gouttes de sérosité. Un étalement rapide fut fait sur lame; on fixa le frottis en l'émergeant pendant une demi-heure dans l'alcool-éther; on le colora à l'aide d'une solution légère de liquide de Giemsa (liquide de Giemsa, une partie — eau distillée, trois parties). Au bout d'une demi-heure la coloration était achevée; on lava la lame à l'eau courante, puis à l'eau distillée.

Examen du frottis. — La préparation contenait un nombre considérable de piroplasmes. Les uns étaient réunis dans de grandes cellules (macrophages), au nombre de 15, 20, 30, 40, 80; les autres étaient isolés. Ces piroplasmes étaient de formes très variées : les plus petits étaient piriformes, les plus gros étaient ovoïdes ou arrondis. La périphérie des éléments était colorée en bleu pâle. A l'une de leurs extrémités, on voyait un karyosome qui se montrait sous l'aspect d'une plaquette, de forme similunaire, colorée en un bleu vif. En face du karyosome, on distinguait une formation, qui se montrait parfois sous l'aspect d'un point, mais plus souvent, sous celui d'un bâtonnet très coloré, très trapu et pourvu de bouts nettement coupés. On ne distinguait souvent rien entre ces deux masses chromatiques, mais quelquefois on reconnaissait un protoplasme teinté de lilas pâle et creusé de larges vacuoles. On retrouvait la plupart des formes de multiplication que MM. Laveran et Mesnil ont figurées.

Examen du sang. — Le sang qui s'écoule de la lésion renferme de nombreux piroplasmes : quelques-uns d'entre eux sont accolés à des globules rouges, mais on ne peut affirmer qu'ils se trouvent contenus dans la masse de l'hématie.

Dans le sang recueilli à 3 centimètres du centre de la lésion, au niveau de la zone inflammatoire, on retrouve encore des piroplasmes.

On ne constate aucune forme nette dans les préparations faites avec le sang recueilli soit au niveau de la partie moyenne de la jambe, soit à la pulpe de l'index.

L'examen hématologique fournit les données suivantes :

Hémoglobine	11 p. 100
Globules rouges	4.440.000
Globules blancs	25.200

Pourcentage des globules blancs de la circulation générale :

Polynucléaires neutrophiles	65 p. 100
Eosinophiles	2 —
Grands mononucléaires	11
Petits mononucléaires	25 —

Pourcentage des globules blancs au niveau du bouton :

Polynucléaires neutrophiles	31 p. 100
Eosinophiles	1 —
Grands et moyens mononucléaires	20 —
Petits mononucléaires	35 —
Macrophages	12 —

Ce cas vient s'ajouter aux cinq examens déjà publiés, soit en France, soit en Angleterre, et aux nombreux cas inédits de MM. Mesnil et Nicolle. Notre observation nous semble posséder un intérêt tout spécial si on l'envisage au point de vue clinique ou bactériologique : notre malade a été longtemps suivi et on a vu le nombre de ses piroplasmes diminuer à mesure que sa lésion se cicatrisait; lorque nous avons examiné le sujet pour la première fois, n'eût été son histoire pathologique, le diagnostic de la lésion aurait été presque impossible. Un examen bactériologique d'une extrême simplicité a permis, en quelques instants, de résoudre la question. *Aussi pensons-nous que la recherche du piroplasme devra être pratiquée chaque fois que l'on se trouvera en présence d'une lésion suspecte, survenue à la suite d'un séjour dans les régions où se rencontrent le bouton d'Orient.* S'il s'agit d'une lésion ancienne ou suppurante, on pratiquera le raclage des bords de la plaie. S'il s'agit d'une lésion récente ou cicatrisée, on incisera les tissus infiltrés, on grattera avec la lancette la surface des sections, on fera les préparations avec la sérosité ainsi recueillie. Le parasite sera facile à reconnaître, après l'action du bleu de Giemsa; on aura soin de ne pas le confondre avec les hématoblastes qui ne contiennent jamais un karyosome aussi bien coloré, aussi homogène, aussi nettement périphérique. Au surplus, jamais les hématoblastes ne renferment le bâtonnet trapu et rectangulaire que l'on voit dans l'organisme de Wright.

Un dernier point mérite d'être relevé dans notre observation : nous avons trouvé des piroplasmes libres dans le sang recueilli à quelque distance du bouton; et quoique nous n'ayons pu en dépister, d'une

façon certaine, dans le sang de la circulation générale, cette légère diffusion du parasite nous semble déjà un fait intéressant qui permet de mieux comprendre la transmission de la maladie par les insectes ou les moustiques.

Pénétration du Spirille de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuses
(n° 137).

On sait qu'il n'est pas très rare de voir des cas de fièvre récurrente se développer chez les travailleurs qui poursuivent, dans les laboratoires, des recherches sur les Spirilles pathogènes (sp. d'Obermeyer, sp. de la Tick-fever, etc.). Dans la plupart de ces observations, on a pu établir que l'infection s'était produite sans qu'il existât aucune solution de continuité des téguments. On a donc été conduit à admettre que les Spirilles peuvent pénétrer dans l'organisme, alors que la peau ou les muqueuses, qui entrent en contact avec le liquide infectant, conservent toute leur intégrité. Les recherches que nous publions aujourd'hui viennent d'une façon certaine démontrer l'exactitude de cette hypothèse.

Nos expériences ont été pratiquées à l'aide du Spirille de la fièvre récurrente russe, et l'animal, dont nous avons fait choix, a été le rat blanc.

I. A) *Pénétration à travers la peau.* — Des très nombreuses expériences que nous avons faites, résultent des conclusions précises : les Spirilles de la fièvre récurrente peuvent traverser les téguments cutanés du rat blanc ; mais cette pénétration ne se fait qu'aux régions où la peau est fine.

B) *Pénétration à travers les muqueuses.* — Nous avons étudié la pénétration des Spirilles de la fièvre récurrente à travers les muqueuses des voies digestives, les muqueuses génitales du mâle et de la femelle, à travers la conjonctive. La pénétration des Spirilles a pu constamment se faire au travers des muqueuses buccales, rectales, vaginales, ainsi qu'à travers la conjonctive ; la pénétration à travers la muqueuse génitale mâle ne s'est réalisée que dans trois expériences sur cinq.

II. *Nous avons cherché à savoir avec quelle rapidité les Spirilles traversent la peau et les muqueuses pour apparaître dans le sang.* Nous y sommes parvenus en contaminant par la peau ou les muqueuses des séries de six animaux, dont l'un était conservé comme témoin tandis que les cinq autres étaient tués après 4, 6, 24, 48 heures ; le sang de ces rats étaient alors inoculé en totalité, sans défibrinisation, dans le péritoine d'un nouvel animal.

Le tableau suivant résume nos expériences :

MODS de contamination	NOMBRE d'animaux	RÉSULTAT après 4 heures	RÉSULTAT après 6 heures	RÉSULTAT après 24 heures	RÉSULTAT après 48 heures	RÉSULTATS des témoins
Peau.	4	0	0	+	. . . . .	+
Muqueuse buccale .	8	+	+ et 0	++	+	++
Muqueuse rectale .	11	+	+ et 0	++	+	++++++
Muqueuse vaginale.	7	+	+	++	+	++
Conjonctive	4	+	+	+	. . . . .	+

La pénétration à travers les muqueuses peut donc se trouver réalisée en quelques heures, tandis que la peau serait traversée moins rapidement.

II. *L'évolution des Spirilloses consécutives aux modes de contamination que nous venons de décrire, nous a paru présenter quelques caractères spéciaux.*

a) La *période d'incubation* de la maladie est plus longue, et elle varie suivant les points de pénétration des Spirilles.

Pour le *vagin*, le délai le plus court avant que les Spirilles ne fussent trouvés aisément dans le sang a été de 3 jours, le plus long de 5 jours et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour le *rectum*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 5 jours et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour la *muqueuse buccale*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 4 jours, et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour la *conjonctive*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 6 jours et la durée moyenne de 4 jours.

Pour la *muqueuse génitale* du mâle, le délai le plus court a été de 4 jours, le plus long de 6 jours et la durée moyenne do 4 jours.

Pour la *peau*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 7 jours et la durée moyenne de 5 jours.

b) Les Spirilloses expérimentales de ce type ont déterminé une *faible mortalité* : c'est ainsi que 43 rats, contaminés par la peau ou les muqueuses, n'ont donné que 14 morts, tandis que 9 témoins, inoculés aux mêmes doses dans le péritoine, ont fourni 6 décès.

c) La *durée* de la maladie — comptée depuis le jour où les Spirilles apparaissent dans le sang jusqu'à ce qu'ils en disparaissent définitivement — a toujours été plus longue chez nos rats que chez leurs témoins. Les crises, et en particulier la première, ont été moins nettes chez nos animaux; les *rechutes*, souvent au nombre de 3 ou 4, mais parfois aussi de plus de 6, ont été plus longues; il en est résulté que la Spirillose a pris quelquefois une sorte de forme continue. Par contre, les Spirilles

se sont toujours présentés en moindre quantité dans le sang de nos animaux que dans celui des témoins.

Il nous a semblé que ces diverses particularités devaient être en relation avec le petit nombre des spirilles qui parvenaient à franchir les téguments et les muqueuses. Nous avons obtenu, en effet, une évolution analogue de la maladie, sur les rats auxquels nous avions inoculé une *très faible dose* de virus dans le *péritoine*, un centième de goutte de sang, par exemple. Il en a été de même des animaux, qui avaient reçu dans le péritoine le sang de nos rats contaminés, par la peau ou les muqueuses, depuis 4, 6, 24, 48 heures. Dans ce groupe, 18 inoculations dans le péritoine n'ont donné que 3 morts. Lorsque le passage du sang était fait au bout de 3 ou de 6 heures, c'est-à-dire au moment où peu de Spirilles avaient encore pénétré dans le sang, l'incubation a été de plus de 4 jours : lorsque le passage était fait après 24 heures, l'incubation n'était plus que de 3 jours. Pour les passages effectués après 48 heures, l'incubation se réduisait à 2 jours. La spirillose, chez les animaux de second passage, a toujours, de même, affecté un type spécial : atténuation des crises, grand nombre et longue durée des rechutes, intensité moyenne de l'infection, tels en étaient les caractères principaux.

En résumé, nos recherches démontrent que les Spirilles de la fièvre récurrente peuvent traverser facilement et rapidement les téguments cutanés du rat blanc, alors même que l'intégrité de la peau est certaine. Mais, cette effraction ne se réalise qu'aux points où la peau est fine et richement vascularisée. La pénétration à travers les muqueuses et la conjonctive se fait très aisément, la muqueuse génitale mâle semble seule présenter une défense plus efficace.

La spirillose expérimentale qui succède à la contamination de la peau ou des muqueuses, prend le type d'une infection atténuée, sans doute en raison du petit nombre de Spirilles qui parviennent à pénétrer dans le sang de l'animal.

TABLE DES MATIÈRES

EXPOSÉ ANALYTIQUE

Paris — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 5195.